



COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 01 DE 2023

SESIÓN EXTRAORDINARIA 25, 26, 27 DE ENERO DE 2023

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos**
 - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.8. ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se da inicio a la sesión extraordinaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala presencial/virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Dr. Kenny Cristian Díaz Bayona
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dr. Edwin Leonardo Lopez Ortega
Dra. Judith Del Carmen Mestre Arellano

Invitados:
Dra. Gicel Karina Lopez Gonzalez

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB

TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.1.2.1. VAXNEUVANCE® Neumocócica conjugada 15-valente

Expediente : 20232785
Radicado : 20221144142
Fecha : 14/07/2022
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

- Serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

VAXNEUVANCE® es una vacuna indicada en infantes, niños y adolescentes desde las 6 semanas a los 17 años de edad (antes del cumpleaños número 18) como inmunización activa para la prevención de enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causadas

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

VAXNEUVANCE® está indicada en adultos de 18 años de edad y más como inmunización activa para la prevención de enfermedad invasiva y neumonía causadas por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F and 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

VAXNEUVANCE® puede no prevenir la enfermedad causada por serotipos de *S. pneumoniae* que no están contenidos en la vacuna.

Contraindicaciones:

VAXNEUVANCE® está contraindicada en personas con antecedentes de una reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxis) a cualquier componente de la vacuna o a cualquier vacuna que contenga toxoide diftérico.

Precauciones y advertencias:

Personas con inmunocompetencia alterada, incluyendo aquellas que reciben terapia inmunosupresora, pueden tener una respuesta inmune reducida a VAXNEUVANCE®.

Debe considerarse el riesgo potencial de apnea cuando se administra cualquier vacuna intramuscular a infantes nacidos prematuramente. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de infantes, generalmente no debe negarse o retrasarse la vacunación. Al igual que con cualquier vacuna, VAXNEUVANCE® puede no proteger a todos los receptores de la vacuna.

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Niños de 6 Semanas Hasta 17 Años de edad

Infantes y Niños Pequeños que Reciben un Esquema Rutinario de Vacunación

Se evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® en infantes sanos (de 6 semanas de edad en el momento de la primera vacuna) y niños pequeños (11 a 15 meses de edad) en 5 estudios clínicos aleatorios, doble ciego, controlados con comparador activo (Protocolo 008, Protocolo 025, Protocolo 027, Protocolo 029 y Protocolo 031) de 7,299 participantes realizados a lo largo de América, Europa y Asia Pacífico. En cuatro de estos estudios (Protocolo 008, Protocolo 027, Protocolo 029 y Protocolo 031), se evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® cuando se administró como un esquema de 4 dosis a los 2, 4, 6 y de los 12 a los 15 meses de edad. Un quinto estudio (Protocolo 025) evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® cuando se administró como un esquema de 3 dosis administradas a los 2, 4 y de los 11 a los 15 meses de edad. Todos los 5 estudios evaluaron la seguridad de VAXNEUVANCE® cuando se administró concomitantemente con otras vacunas

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pediátricas de rutina. El Protocolo 027 también evaluó la seguridad de esquemas mixtos de 4 dosis en participantes que completaron el esquema con VAXNEUVANCE® después de recibir una o más dosis de Prevenar 13. Adicionalmente, cuatro de estos estudios evaluaron la seguridad en infantes pretérmino (<37 semanas de gestación en el momento del nacimiento). En los 5 estudios, 4,286 participantes recibieron un esquema completo de VAXNEUVANCE®, 2,405 participantes recibieron un esquema completo de Prevenar 13 y 538 participantes recibieron un esquema mixto.

Se evaluó la seguridad utilizando una Tarjeta de Reporte de Vacunación hasta por 14 días después de la vacunación. Se solicitaron eventos adversos en el sitio de inyección y eventos adversos sistémicos del Día 1 al Día 14 después de la vacunación. Se solicitó la temperatura corporal del Día 1 al Día 7 después de la vacunación. Se reportaron eventos adversos no solicitados del Día 1 al Día 14 después de la vacunación. La duración del periodo de seguimiento de seguridad después de la última vacunación con VAXNEUVANCE® fue de 1 mes en el Protocolo 008 y de 6 meses en el Protocolo 025, Protocolo 027, Protocolo 029 y Protocolo 031.

Reacciones Adversas Solicitadas en Infantes y niños pequeños que Recibieron un Esquema de Vacunación de Rutina

El porcentaje de infantes (pretérmino y término) y niños pequeños con reacciones adversas solicitadas que ocurrieron dentro de los 14 días posteriores a la administración de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13 con base en la información agrupada de cuatro estudios (excluyendo esquemas mixtos de 4 dosis) se muestran en las Tablas 1 y 2. La mayoría de las reacciones adversas solicitadas fueron leves a moderadas (con base en la intensidad o el tamaño) y de corta duración (≤ 3 días). Ocurrieron reacciones graves (definidas como estar extremadamente angustiado o ser incapaz de realizar las actividades usuales o de un tamaño > 7.6 cm) en $\leq 1.3\%$ de los infantes y niños pequeños después de cada dosis, con la excepción de irritabilidad, lo que ocurrió en $\leq 5.2\%$ de los participantes.

Tabla 1. Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Después de la Vacunación en Infantes que Recibieron una Serie Primaria (Protocolos 025*, 027, 029 y 031)



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Dosis	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3	
	VAXNEUVANCE® (%) N=3,589	Prevenar 13 (%) N=2,058	VAXNEUVANCE® (%) N=3,521	Prevenar 13 (%) N=1,998	VAXNEUVANCE® (%) N=2,925	Prevenar 13 (%) N=1,409
Reacciones Locales[†]						
Dolor	27.1	24.1	19.8	18.0	19.1	18.8
Eritema	17.1	14.1	20.0	20.8	17.0	19.1
Inflamación	13.7	11.6	11.6	10.7	9.9	9.3
Endurecimiento	12.6	13.5	12.6	15.9	11.4	13.1
Reacciones Sistémicas[†]						
Disminución del Apetito	17.0	15.9	15.4	14.0	13.9	14.3
Irritabilidad	55.1	53.2	50.7	47.3	47.0	43.7
Somnolencia	40.7	41.3	27.5	27.8	22.8	24.1
Urticaria	1.1	1.5	1.4	1.6	1.6	1.8
Elevación de la Temperatura Corporal ^{‡,§}						
≥38.0°C y <39.0°C	43.4	42.0	39.3	39.6	35.7	37.4
≥39.0°C y <40.0°C	2.2	2.6	3.4	4.6	3.5	3.1
≥40.0°C	0.2	0.0	0.3	0.4	0.5	0.2

* Infantes a término en el Protocolo 025 recibieron la Dosis 1 y la Dosis 2 como parte de un esquema primario de 2 dosis. Los infantes pretérmino en el Protocolo 025 recibieron la Dosis 1, Dosis 2 y la Dosis 3 como parte de una serie primaria de 3 dosis.

[†] Solicitados del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

[‡] Solicitados del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

[§] Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura con base en un equivalente de temperatura rectal.

N=Número de participantes vacunados.

Tabla 2: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Después de la Vacunación en Niños pequeños (Protocolos 025, 027, 029 y 031)

Dosis	Dosis en Niños pequeños	
	VAXNEUVANCE® (%) N=3,373	Prevenar 13 (%) N=1,886
Reacciones Locales[*]		
Dolor	21.0	18.6
Eritema	21.6	22.0
Inflamación	12.6	11.6
Endurecimiento	13.1	14.8
Reacciones Sistémicas[*]		
Disminución del Apetito	19.4	17.1
Irritabilidad	45.7	42.5
Somnolencia	21.8	21.5
Urticaria	2.6	2.5
Elevación de la Temperatura Corporal ^{‡,§}		
≥38.0°C y <39.0°C	34.4	35.3
≥39.0°C y <40.0°C	4.3	4.4
≥40.0°C	0.8	0.5

* Solicitadas del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

[†] Solicitadas del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

[‡] Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura con base en un equivalente de temperatura rectal.

N=Número de participantes vacunados.

Reacciones Adversas no Solicitadas en Infantes y Niños pequeños que Recibieron un Esquema de Vacunación de Rutina Ocurrió urticaria en el sitio de la inyección en hasta el 0.3% de los infantes y niños pequeños después de cada dosis de VAXNEUVANCE®.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Seguridad con la Administración Concomitante en Infantes y Niños pequeños

El perfil de seguridad fue similar cuando se administraron concomitantemente otras vacunas pediátricas de rutina con VAXNEUVANCE® o Prevenar 13.

Seguridad de un Esquema Mixto de Dosis de Diferentes Vacunas neumocócicas Conjugadas

Los perfiles de seguridad de esquemas mixtos de 4 dosis de VAXNEUVANCE® y Prevenar 13 fueron generalmente comparables a los de esquemas completos de 4 dosis de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13.

Infantes, Niños y Adolescentes que Reciben un Esquema de Vacunación Catch-up

Se evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® en infantes, niños y adolescentes sanos de 7 meses a 17 años de edad en un estudio clínico doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo 024) en el que se aleatorizó a 606 participantes para recibir 1 a 3 dosis de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13, dependiendo de la edad en el momento del ingreso. Todos los infantes y niños menores de 2 años de edad no habían sido expuestos a una vacuna neumocócica. Entre los niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad (N=352), 42.9% tenían antecedentes de vacunación previa con una vacuna neumocócica conjugada de menos serotipos. La evaluación de seguridad fue consistente con la utilizada en los estudios que evaluaron un esquema de vacunación de rutina. La duración del periodo de seguimiento de seguridad después de la última vacunación del estudio dentro de cada cohorte de edad fue de 6 meses.

Reacciones Adversas Solicitadas en Infantes, Niños y Adolescentes que Recibieron un Esquema de Vacunación Catch- up

El porcentaje de participantes con reacciones adversas solicitadas que ocurrieron dentro de los 14 días después de la administración de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13 dentro de cada cohorte de edad se muestran en las Tablas 3, 4 y 5. La mayoría de las reacciones adversas solicitadas fueron leves a moderadas (con base en la intensidad o el tamaño) y de corta duración (≤ 3 días). Ocurrieron reacciones graves (definidas como estar extremadamente angustiado o incapaz de hacer las actividades usuales o de un tamaño > 7.6 cm) en $\leq 1.6\%$ de los infantes y niños de 7 meses a 23 meses de edad después de cada dosis, y $\leq 4.5\%$ de los niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad.

Tabla 3: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Posvacunación en Infantes que Recibieron un Esquema de vacunación Catch-up (Protocolo 024)

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Edad	7 Meses a 11 Meses de Edad					
	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3	
Dosis	VAXNEUVANCE® (%) N=64	Prevenar 13 (%) N=64	VAXNEUVANCE® (%) N=63	Prevenar 13 (%) N=64	VAXNEUVANCE® (%) N=63	Prevenar 13 (%) N=64
Reacciones Locales*						
Dolor	7.8	6.3	14.3	1.6	7.9	1.6
Eritema	20.3	31.3	12.7	14.1	11.1	9.4
Inflamación	9.4	14.1	14.3	6.3	12.7	6.3
Endurecimiento	14.1	7.8	6.3	9.4	7.9	7.8
Reacciones Sistémicas*						
Disminución del Apetito	6.3	12.5	9.5	7.8	4.8	4.7
Irritabilidad	21.9	26.6	17.5	18.8	14.3	14.1
Somnolencia	12.5	12.5	7.9	7.8	11.1	1.6
Urticaria	1.6	0.0	0.0	1.6	0.0	3.1
Elevación de la Temperatura Corporal ^{†,‡}						
≥38.0°C y <39.0°C	46.9	39.1	44.4	46.9	50.8	39.1
≥39.0°C y <40.0°C	3.1	4.7	7.9	3.1	1.6	1.6
≥40.0°C	1.6	1.6	1.6	0.0	3.2	0.0

* Solicitadas del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

† Solicitadas del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

‡ Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura basada en equivalente de temperatura rectal.

N= Número de participantes vacunados.

Tabla 4: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Posteriores a la Vacunación en Niños pequeños que Recibieron un Esquema de Vacunación Catch-up (Protocolo 024).

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Edad	12 Meses a 23 Meses de Edad			
Dosis	Dosis 1		Dosis 2	
	VAXNEUVANCE® (%) N=62	Prevenar 13 (%) N=64	VAXNEUVANCE® (%) N=62	Prevenar 13 (%) N=64
Reacciones Locales*				
Dolor	17.7	12.5	24.2	14.1
Eritema	11.3	15.6	11.3	9.4
Inflamación	11.3	9.4	6.5	3.1
Endurecimiento	6.5	9.4	4.8	3.1
Reacciones Sistémicas*				
Disminución del Apetito	16.1	14.1	9.7	9.4
Irritabilidad	29.0	14.1	16.1	14.1
Somnolencia	21.0	12.5	16.1	4.7
Elevación de la Temperatura Corporal ^{†,‡}				
≥38.0°C y <39.0°C	32.3	35.9	29.0	26.6
≥39.0°C y <40.0°C	8.1	6.3	3.2	3.1
≥40.0°C	1.6	0.0	1.6	0.0

* Para todos los participantes, las reacciones se solicitaron del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

[†] Solicitadas del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

[‡] Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura con base en un equivalente de temperatura rectal.

N= Número de participantes vacunados.

Tabla 5: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Después de la Vacunación en Niños y Adolescentes que Recibieron un Esquema de Vacunación Catch-up (Protocolo 024)

Edad	2 Años a 17 Años de edad	
Dosis	Dosis 1	
	VAXNEUVANCE® (%) N=177	Prevenar 13 (%) N=175
Reacciones Locales*		
Dolor	54.8	56.6
Eritema	19.2	21.1
Inflamación	20.9	24.0
Endurecimiento	6.8	14.9
Reacciones Sistémicas*[†]		
Disminución del Apetito	2.3	2.9
Irritabilidad	2.8	4.0
Somnolencia	2.8	2.9
Urticaria	1.1	1.1
Fatiga	15.8	17.1
Cefalea	11.9	13.7
Mialgia	23.7	16.6
Elevación de la Temperatura Corporal ^{‡,§}		
≥38.0°C y <39.0°C	4.0	4.6
≥39.0°C y <40.0°C	1.7	0.0
≥40.0°C	0.0	0.0

* Para todos los participantes, las reacciones se solicitaron del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

[†] Se solicitaron diferentes eventos adversos sistémicos para participantes de 2 a <3 años de edad, que para participantes ≥3 a 17 años de edad. Para participantes <3 años de edad (VAXNEUVANCE® N=32, Prevenar 13 N=28), se solicitaron disminución del apetito, irritabilidad, somnolencia y urticaria del Día 1 hasta el Día 14 después de la vacunación. Para participantes ≥3 a 17 años de edad, se solicitaron fatiga, cefalea, mialgia y urticaria del Día 1 hasta el Día 14 después de la vacunación.

[‡] Solicitados del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

[§] Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura con base en temperatura oral equivalente.

N= Número de participantes vacunados.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adultos de 18 Años y Más

La seguridad de VAXNEUVANCE® en adultos sanos e inmunocompetentes se evaluó en 6 estudios aleatorios, doble ciego (Protocolo 007, Protocolo 016, Protocolo 017, Protocolo 019, Protocolo 020 y Protocolo 021) realizados a lo largo de América, Europa y Asia Pacífico, que incluyeron 7,136 adultos que variaban en edad de 18 a 98 años. Cada estudio reclutó a adultos con condiciones médicas subyacentes estables y/o factores de riesgo que se sabe incrementan el riesgo de enfermedad neumocócica.

Se administró VAXNEUVANCE® a 5,478 adultos; 1,134 tenían de 18 a 49 años de edad, 1,874 tenían de 50 a 64 años, y 2,470 tenían 65 años de edad y más. De los que recibieron VAXNEUVANCE®, 5,101 adultos no habían recibido vacuna neumocócica y 377 adultos fueron vacunados previamente con PNEUMOVAX® 23 al menos 1 año antes del reclutamiento.

Se evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® en adultos de 50 años de edad y mayores que no habían recibido vacuna neumocócica en 3 estudios clínicos controlados con comparador activo (Protocolo 016, Protocolo 019 y Protocolo 020) en los cuales 3,032 participantes recibieron VAXNEUVANCE® y 1,154 participantes recibieron Prevenar 13 (PCV13). Un estudio descriptivo (Protocolo 017) evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® en adultos de 18 a 49 años de edad que no habían recibido vacuna neumocócica.

La seguridad de VAXNEUVANCE® en adultos de 65 años de edad y más que habían sido vacunados previamente con PNEUMOVAX® 23 (al menos 1 año antes del ingreso al estudio) se evaluó en un estudio descriptivo adicional (Protocolo 007).

La seguridad de la administración concomitante de VAXNEUVANCE® con vacuna inactivada contra influenza estacional se evaluó en 1,196 adultos de 50 años de edad y mayores, incluyendo aquellos con o sin antecedentes de vacunación previa con PNEUMOVAX® 23 (Protocolo 021).

La seguridad se evaluó utilizando una Tarjeta de Reporte de Vacunación hasta 14 días después de la vacunación. Se solicitó la temperatura corporal oral y eventos adversos en el sitio de inyección del Día 1 al Día 5 después de la vacunación. Se preguntó sobre eventos adversos sistémicos del Día 1 al día 14 después de la vacunación. Se reportaron eventos adversos no solicitados del Día 1 al Día 14 después de la vacunación. La duración del periodo de seguimiento de seguridad posterior a la vacunación con VAXNEUVANCE® fue de 1 mes en el Protocolo 007, 6 meses en el Protocolo 019, Protocolo 020, Protocolo 017 y Protocolo 021 y de 12 meses en el Protocolo 016.

Reacciones Adversas Solicitadas

El porcentaje de participantes con reacciones adversas solicitadas que ocurrieron dentro de los 5 o 14 días después de la administración de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13 en 5 estudios se muestra en las Tablas 6 y 7. Todas las reacciones adversas solicitadas ocurrieron en $\geq 5\%$ de los participantes con VAXNEUVANCE®; los adultos mayores

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

reportaron menos reacciones adversas solicitadas que los adultos más jóvenes, independientemente del grupo de vacunación. La mayoría de las reacciones adversas solicitadas fueron leves (con base en la intensidad o el tamaño) y de corta duración (≤ 3 días); ocurrieron reacciones graves (definidas como un evento que evita la actividad diaria normal o de un tamaño >10 cm) en $\leq 1.5\%$ de los adultos.

Tabla 6: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 5 o 14 Días Posvacunación en Adultos que no habían recibido Vacuna neumocócica

	Protocolo 019		Protocolo 020		Protocolo 016		Protocolo 017	
Edad en Años	≥50							
	VAXNEUVANCE® (%) N=602	PCV13 (%) N=600	VAXNEUVANCE® (%) N=2103	PCV13 (%) N=230	VAXNEUVANCE® (%) N=327	PCV13 (%) N=324	VAXNEUVANCE® (%) N=1134	PCV13 (%) N=378
Reacciones Locales*								
Dolor	54.0	42.3	66.8	52.2	55.0	41.4	75.8	68.8
Eritema	9.0	11.3	10.9	9.6	9.8	5.6	15.1	14.0
Inflamación	12.5	11.2	15.4	14.3	16.2	11.4	21.7	22.2
Reacciones Sistémicas†								
Fatiga	17.4	17.3	21.5	22.2	23.5	13.9	34.3	36.8
Cefalea	11.6	13.0	18.9	18.7	14.1	12.7	26.5	24.9
Mialgia	15.4	12.0	26.9	21.7	17.7	11.1	28.8	26.5
Artralgia	5.3	5.5	7.7	5.7	6.4	5.2	12.7	11.6
Elevación de la Temperatura Corporal‡¶								
≥38.0°C y <39.0°C	0.3	1.3	0.7	0.4	0.6	0.6	1.3	0.3
≥39.0°C	0.2	0.0	0.0	0.0	0.6	0.6	0.2	0.0

* Solicitadas los Días 1 al Día 5 posteriores a la vacunación

† Solicitadas los Días 1 al Día 14 posteriores a la vacunación

‡ Los porcentajes se basan en el número de participantes con información de temperatura

N= Número de participantes vacunados

Tabla 7: Porcentaje de Participantes con Reacciones Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 5 o 14 Días Posvacunación en Adultos con Vacunación neumocócica Previa

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Protocolo 007		
Edad en Años	≥65	
	VAXNEUVANCE® (%) N=127	PCV13 (%) N=126
Reacciones Locales*		
Dolor	55.1	44.4
Eritema	7.9	7.1
Inflamación	14.2	6.3
Reacciones Sistémicas†		
Fatiga	18.1	19.0
Cefalea	13.4	15.9
Mialgia	15.7	11.1
Artralgia	5.5	8.7
Elevación de la Temperatura Corporal**		
≥38.0°C y <39.0°C	1.6	0.0
≥39.0°C	0.0	0.0

* Solicitadas los Días 1 al Día 5 posteriores a la vacunación

† Solicitadas los Días 1 al Día 14 posteriores a la vacunación

** Los porcentajes están basados en el número de participantes con información de temperatura

N= Número de participantes vacunados

Reacciones Adversas No Solicitadas

Ocurrió prurito en el sitio de inyección en el 1.0% al 2.8% de los adultos que no habían recibido previamente vacuna neumocócica que fueron vacunados con VAXNEUVANCE®.

Seguridad con la Administración Concomitante de Vacuna contra Influenza

El perfil de seguridad de VAXNEUVANCE® al administrarse concomitantemente con vacuna inactivada contra influenza fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de VAXNEUVANCE®.

Interacciones:

uso con Otras Vacunas

Infantes y Niños Menores de 2 Años de edad

VAXNEUVANCE® puede administrarse concomitantemente con otras vacunas pediátricas de rutina.

Niños y Adolescentes de 2 Hasta 17 Años de edad

No hay información sobre la administración concomitante de VAXNEUVANCE® con otras vacunas.

Adultos

VAXNE concomitantemente con

vacuna inactivada contra la influenza. No hay información sobre la administración concomitante de VAXNEUVANCE® con otras vacunas.

Uso con Terapias Inmunosupresoras

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Las terapias inmunosupresoras, incluyendo irradiación, antimetabolitos, agentes alquilantes, fármacos citotóxicos, corticosteroides, proteínas terapéuticas e inmunomoduladores dirigidos pueden reducir las respuestas inmunes a las vacunas.

Vía de administración: intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

General

El esquema de vacunación de VAXNEUVANCE® debe basarse en las recomendaciones oficiales.

Dosis

Administrar una dosis de 0.5 mL de VAXNEUVANCE® intramuscularmente.

Método de Administración

Solo para uso intramuscular. No inyectar intravascularmente.

El lugar preferido para la inyección es la cara anterolateral del muslo en infantes o el músculo deltoide en la parte superior del brazo en niños y adultos. La vacuna no debe ser inyectada en el área glútea o áreas en donde pueda haber un tronco nervioso principal y/o un vaso sanguíneo.

Pediatría

Esquema Rutinario de Vacunación para Infantes y Niños pequeños

Esquema de 3 Dosis (Serie Primaria de Dos Dosis Seguida por una Dosis para Niños pequeños)

El esquema de vacunación consiste en 3 dosis de VAXNEUVANCE®, administrando la primera tan pronto como se pueda entre las 6 y las 12 semanas de edad, y una segunda dosis administrada 8 semanas después. La tercera dosis debe administrarse aproximadamente entre los 11 y los 15 meses de edad.

Esquema de 4 Dosis (Serie Primaria de Tres Dosis Seguida por una Dosis para Niños pequeños)

El esquema de vacunación consiste en 4 dosis de VAXNEUVANCE®, administrando la primera tan pronto como se pueda entre las 6 y las 12 semanas de edad, con un intervalo de 4 a 8 semanas entre las dosis de la serie primaria. La cuarta dosis debe administrarse aproximadamente entre los 11 y los 15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.

Infantes pretérmino

Los infantes pretérmino (<37 semanas de gestación al momento del nacimiento) deben recibir un esquema de 4 dosis (serie primaria de tres dosis seguidas por una dosis para niños pequeños) de VAXNEUVANCE®, administrando la primera dosis tan pronto como se

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





pueda entre las 6 y las 12 semanas de edad, con un intervalo de 4 a 8 semanas entre las dosis de la serie primaria. La cuarta dosis debe administrarse aproximadamente entre los 11 y los 15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.

Vacunación Previa con Otra Vacuna neumocócica Conjugada

El esquema de vacunación puede completarse con VAXNEUVANCE® si se inició con otra vacuna neumocócica conjugada.

Esquema de Vacunación “Catch-up” para Niños de 7 Meses Hasta 17 Años de edad

Para niños de 7 meses hasta 17 años de edad que no han estado expuestos a una vacuna neumocócica o no han sido vacunados completamente o completaron un esquema de dosificación con vacunas neumocócicas conjugadas de menos serotipos, debe considerarse el siguiente esquema de catch-up:

Infantes de 7 Hasta 11 meses de edad

Tres dosis, administrando las primeras dos dosis con al menos 4 semanas de diferencia. La tercera dosis se administra después de los 12 meses de edad, separada de la segunda dosis por al menos 2 meses.

Niños de 12 Hasta 23 meses de edad

Dos dosis, con un intervalo de 2 meses entre las dosis.

Niños y adolescentes de 2 Hasta 17 años de edad Una sola dosis.

Si previamente se administró una vacuna neumocócica conjugada, deben pasar al menos 2 meses antes de recibir VAXNEUVANCE.

Adultos

Una sola dosis.

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.

- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.

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

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



farmacológica de la vacuna VAXNEUVANCE® Neumocócica conjugada 15-valente la cual contiene polisacárido de serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae* conjugados con la proteína transportadora CRM-197 adsorbidos en adyuvante fosfato de aluminio. Como soporte trae información preclínica pertinente, estudios clínicos en diversos grupos de pacientes en los que se demuestra no inferioridad en la producción de anticuerpos comparado con la vacuna conjugada antineumococo 13-valente para los polisacáridos compartidos y superioridad para los dos no compartidos (23F y 33F); desde el punto de vista de seguridad produce un ligero incremento de reacciones locales y fiebre de intensidad leve.

Por lo anterior, la Sala recomienda que la indicación debe quedar así:

Indicaciones:

VAXNEUVANCE® es una vacuna indicada en infantes, niños y adolescentes desde las 6 semanas a los 17 años de edad (antes del cumpleaños número 18) como inmunización activa para la prevención de enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causadas por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

VAXNEUVANCE® está indicada en adultos de 18 años de edad y más como inmunización activa para la prevención de enfermedad invasiva y neumonía causadas por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F and 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

VAXNEUVANCE® puede no prevenir la enfermedad causada por serotipos de *S. pneumoniae* que no están contenidos en la vacuna. No se ha demostrado superioridad clínica o epidemiológica respecto a otras vacunas antineumocócicas.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y control de calidad por parte del Laboratorio de Productos Biológicos los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Finalmente, la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo VAXNEUVANCE® Neumocócica conjugada 15-valente no es una nueva entidad química, porque si bien es una nueva asociación, los diferentes polisacáridos utilizados son de tipo natural y adicionalmente, están presentes en otras vacunas ya aprobadas y comercializadas en Colombia; adicionalmente, la vacuna contra el *Streptococcus pneumoniae* está incluida en el listado del Programa Ampliado de Vacunación y hace parte del esquema de vacunación básico en la población colombiana, lo cual es una prioridad en salud pública.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1 UNIRS - LEDIPASVIR / SOFOSBUVIR

Radicado : 202224001615011

Fecha : 18/08/2022

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

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 LEDIPASVIR / SOFOSBUVIR, tableta recubierta de Ledipasvir 90 mg y Sofosbuvir 400 mg, vía oral

Indicación: Tratamiento de infección por virus de la hepatitis C crónica en población pediátrica de 3 años o mayores con genotipos 1, 4, 5 o 6.

CONCEPTO: Revisada la información allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que solicita inclusión en el listado UNIRS la indicación *“tratamiento de infección por virus de la hepatitis C crónica en población pediátrica de 3 años o mayores con genotipos 1, 4, 5 o 6”*, para la asociación Ledipasvir / Sofosbuvir, como soporte allega el estudio de Schwarz, et al. 2020, el cual es un ensayo clínico abierto fase 2, multicéntrico de 12 semanas con 34 niños de 3 a 6 años con hepatitis C crónica, la eficacia fue de 97% para el desenlace principal de obtener una respuesta antiviral sostenida a las 12 semanas; en cuanto a la seguridad, ningún paciente experimentó un evento adverso grave, aunque el 74% presentó algún tipo de evento adverso, siendo el más común vómito con 24%. Adicionalmente, presenta guías de manejo de hepatitis C de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) y de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) que contemplan el uso de regímenes de medicamentos antivirales de acción directa a partir de los 3 años de edad. Igualmente, presenta información de seguridad de otras agencias sobre el riesgo de bradicardia extrema y bloqueo cardíaco con la administración de Ledipasvir / Sofosbuvir o Sofosbuvir / Velpatasvir en pacientes que se encuentran en tratamiento previo con amiodarona.

La Sala encuentra que la OMS actualizó en 2022 las recomendaciones para el tratamiento para niños y adolescente con infección crónica por el virus de la hepatitis C, para lo cual realizó una revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de los antivirales de acción directa en ese grupo etario, en la que se identificaron 34 estudios publicados en texto completo y 15 como resúmenes; recibieron Ledipasvir

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



/ Sofosbuvir 56 niños de 3 a 5 años (3 brazos de tratamiento), y 178 niños de 6 a 11 años (6 brazos de tratamiento). Los resultados de eficacia y seguridad fueron acordes con lo conocido para esta asociación en adultos y adolescentes de 12 a 18 años.

Por lo anterior, la Sala considera que la evidencia sobre seguridad es limitada por el reducido número de pacientes del grupo etario solicitado incluidos en los estudios y corto tiempo de seguimiento para la indicación de Ledipasvir / Sofosbuvir en *tratamiento de infección por virus de la hepatitis C crónica en población pediátrica de 3 años a 11 años con genotipos 1, 4, 5 o 6*, por tanto, con base en la información disponible de estudios, inclusión en guía de manejo y experiencia de uso, la Sala recomienda, de acuerdo con los lineamientos de la Resolución 1885 de 2018 Art 95 y 96, que la indicación solicitada para Ledipasvir / Sofosbuvir ingrese en el listado UNIRS.

La Sala llama la atención que la forma farmacéutica disponible en Colombia (comprimidos recubiertos con película de Ledipasvir 90 mg y Sofosbuvir 400 mg) correspondiente a esta solicitud, sólo es apropiada para el suministro de la posología en niños con peso superior a 35 kg que la puedan deglutir; para niños con peso inferior a 35 kg se han desarrollado presentaciones adecuadas, por ejemplo: Gránulos recubiertos en sobres que contienen 33.75 mg / 150 mg y 45 mg / 200 mg respectivamente, los cuales son comercializados en otros países.

La Sala recomienda aprobar la solicitud de UNIRS con la siguiente información:

INDICACIÓN:

Tratamiento de infección por virus de la hepatitis C crónica en población pediátrica de 3 años a 11 años con genotipos 1, 4, 5 o 6.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

Población pediátrica de 3 años o mayores con genotipos 1, 4, 5 o 6.

La dosis se basa en el peso del paciente de la siguiente manera.

Peso corporal ≥ 35 kg = 90 mg ledipasvir/400 mg sofosbuvir por día.

Peso corporal 17 kg a < 35 kg = 45mg ledipasvir /200mg sofosbuvir por día.

Peso corporal < 17 kg = 33.75 mg ledipasvir /150mg sofosbuvir por día.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes del producto. la administración concomitante con rosuvastatina. Uso con inductores potentes de la glucoproteína p medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína p

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en el intestino (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina y hierba de San Juan). La administración concomitante reducirá significativamente las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir y puede provocar la disminución de la eficacia de ledipasvir / sofosbuvir. Si se usa en combinación con ribavirina, todas las contraindicaciones de la ribavirina también se aplican a la terapia combinada de sofosbuvir/ledipasvir.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Riesgo de reactivación del virus de la Hepatitis B (VHB): analice a todos los pacientes para detectar evidencia de infección actual o anterior por VHB antes de iniciar el tratamiento contra el VHC. Supervise a los pacientes coinfectados por VHC/VHB en busca de reactivación del VHB y brote de hepatitis durante el tratamiento contra el VHC y el seguimiento posterior al tratamiento. Inicie el tratamiento adecuado del paciente para la infección por VHB según esté clínicamente indicado.

Bradicardia con la coadministración de amiodarona: Puede ocurrir bradicardia sintomática grave en pacientes que toman amiodarona, particularmente en pacientes que también reciben betabloqueantes, o aquellos con comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada. No se recomienda la coadministración de amiodarona con ledipasvir/sofosbuvir. En pacientes sin opciones de tratamiento alternativas viables, se recomienda la monitorización cardíaca.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas más comunes (incidencia mayor o igual al 10 %, todos los grados) observadas con el tratamiento con sofosbuvir/ledipasvir fueron fatiga, dolor de cabeza y astenia.

INTERACCIONES:

La administración concomitante con amiodarona puede provocar bradicardia sintomática grave. No se recomienda el uso de ledipasvir/sofosbuvir con amiodarona.

Inductores de la gp-P (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan): pueden alterar las concentraciones de ledipasvir y sofosbuvir. No se recomienda el uso de ledipasvir/sofosbuvir con inductores de la gp-P.

Se recomienda la monitorización frecuente de los valores de la razón internacional normalizada (INR) en pacientes que reciben warfarina.

Consulte la información de prescripción completa antes de su uso para conocer las posibles interacciones medicamentosas.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.4.1.2 UNIRS - SOFOSBUVIR / VELPATASVIR

Radicado : 202224001614371

Fecha : 18/08/2022

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

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 SOFOSBUVIR / VELPATASVIR, tableta recubierta de sofosbuvir 400 mg y velpatasvir 100 mg, vía oral.

Indicación: Tratamiento de pacientes pediátricos de ≥ 3 años de edad con infección crónica por el genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC.

CONCEPTO: Revisada la información allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que solicita inclusión en el listado UNIRS la indicación *“Tratamiento de pacientes pediátricos de ≥ 3 años de edad con infección crónica por el genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC”*, para la asociación Sofosbuvir / Velpatasvir, como soporte allega el estudio de Sokal et al. (2020), el cual es un ensayo clínico abierto fase 2, multicéntrico de 12 semanas con 216 pacientes (41 de 3 a 5 años, 73 de 6 a 11 años y 102 de 12 a 18 años) con hepatitis C crónica, la eficacia en el grupo de 3 a 5 años fue de 83%, el grupo de 6 a 11 fue de 93% y en el grupo de 12 a 17 fue de 95% para el desenlace principal de obtener una respuesta antiviral sostenida a las 12 semanas; en cuanto a la seguridad, el grupo de 3 a 5 años ningún paciente experimentó un evento adverso grave y el 78% presentó algún tipo de evento adverso, 6 a 11 años el 81% presentó algún evento adverso, el 3% presentó evento adverso serio que generó suspensión del tratamiento y en el grupo de 12 a 17 años el 75% presentó algún evento adverso con una frecuencia mayor con cefalea, vómito y fatiga.

Adicionalmente, presenta guías de manejo de hepatitis C de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) y de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) que contemplan el uso de regímenes de medicamentos antivirales de acción directa a partir de los 3 años de edad. Igualmente, presenta información de seguridad de otras agencias sobre el riesgo de bradicardia extrema y bloqueo cardíaco con la administración de Ledipasvir / Sofosbuvir o Sofosbuvir / Velpatasvir en pacientes que se encuentran en tratamiento previo con amiodarona.

La Sala encuentra que la OMS actualizó en 2022 las recomendaciones para el tratamiento para niños y adolescente con infección crónica por el virus de la hepatitis C, para lo cual realizó una revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de los

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



antivirales de acción directa en ese grupo etario, en la que se identificaron 34 estudios publicados en texto completo y 15 como resúmenes; recibieron Sofosbuvir / Velpatasvir 41 niños de 3 a 5 años (1 brazos de tratamiento), y 73 niños de 6 a 11 años (1 brazos de tratamiento) y 102 de 12 a 18 años (1 brazo de tratamiento); 21 adolescente de 12 a 18 años recibieron Sofosbuvir / Velpatasvir y voxilaprevir (1 brazo de tratamiento). Los resultados de eficacia y seguridad fueron acordes con lo conocido para esta asociación en adultos.

Por lo anterior, la Sala considera que la evidencia sobre seguridad es limitada por el reducido número de pacientes de 3 a 18 años incluidos en los estudios y corto tiempo de seguimiento para la indicación de Sofosbuvir / Velpatasvir en *“Tratamiento de pacientes pediátricos de ≥ 3 años de edad con infección crónica por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC”*, por tanto, con base en la información disponible de estudios, inclusión en guía de manejo y experiencia de uso, la Sala recomienda, de acuerdo con los lineamientos de la Resolución 1885 de 2018 Art 95 y 96, que la indicación solicitada para Sofosbuvir / Velpatasvir ingrese en el listado UNIRS.

La Sala llama la atención que la forma farmacéutica disponible en Colombia (tableta recubierta de sofosbuvir 400 mg y velpatasvir 100 mg) correspondiente a esta solicitud, sólo es apropiada para el suministro de la posología en niños con peso superior a 30 kg que la puedan deglutir; para niños con peso inferior a 30 kg se han desarrollado presentaciones adecuadas, por ejemplo: Gránulos recubiertos en sobres que contienen 150 mg / 37.5 mg y 200 mg / 50 mg respectivamente, los cuales son comercializados en otros países.

La Sala recomienda aprobar la solicitud de UNIRS con la siguiente información:

INDICACIÓN:

Tratamiento de pacientes pediátricos de ≥ 3 años de edad con infección crónica por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

La dosis recomendada de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes pediátricos de ≥ 3 años de edad con Hepatitis C con genotipos 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, está basada en el peso corporal del paciente de la siguiente manera:

En pacientes con un peso < 17 kg, 150 mg de sofosbuvir / 37,5 mg de velpatasvir una vez al día.

En pacientes con 17 a < 30 kg, dosis de 200 mg de sofosbuvir / 50 de velpatasvir mg una vez al día.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes ≥ 30 kg, dosis de 400 mg de sofosbuvir / 100 mg de velpatasvir una vez al día.

Notas:

El tratamiento esta recomendado para una duración de 12 semanas.

Estas dosis aplican para genotipos 1, 2, 3, 4, 5, o 6 del VHC.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección.

Se contraindica el uso de sofosbuvir/velpatasvir de manera concomitante con medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (gp-P) y/o del citocromo P450 (CYP) (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina y hierba de San Juan).

El régimen combinado de sofosbuvir/velpatasvir y ribavirina está contraindicado en pacientes para los que está contraindicada la ribavirina.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B: se debe analizar a todos los pacientes para detectar evidencia de infección actual o anterior por VHB antes de iniciar el tratamiento contra el VHC. Se debe supervisar a los pacientes coinfectados por VHC/VHB en busca de reactivación del VHB y brote de hepatitis durante el tratamiento contra el VHC y el seguimiento posterior al tratamiento. Se debe iniciar el tratamiento adecuado del paciente para la infección por VHB según esté clínicamente indicado.

Bradicardia con la coadministración de amiodarona: puede ocurrir bradicardia sintomática grave en pacientes que toman amiodarona, particularmente en pacientes que también reciben bloqueadores beta, o aquellos con comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada. No se recomienda la coadministración de amiodarona con sofosbuvir / velpatasvir. En pacientes sin opciones de tratamiento alternativas viables, se recomienda la monitorización cardíaca.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas más comunes (incidencia mayor o igual al 10%, todos los grados) observadas con el tratamiento con sofosbuvir / velpatasvir durante 12 semanas son dolor de cabeza y fatiga.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas más comunes (incidencia mayor o igual al 10%, todos los grados) observadas con el tratamiento con sofosbuvir / velpatasvir y ribavirina durante 12 semanas en pacientes adultos con cirrosis descompensada son fatiga, anemia, náuseas, dolor de cabeza, insomnio y diarrea.

INTERACCIONES:

Inductores de la gp-P y/o inductores de CYP de moderados a fuertes (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina): pueden disminuir las concentraciones de sofosbuvir y/o velpatasvir. No se recomienda el uso de sofosbuvir / velpatasvir con inductores de P-gp y/o inductores de CYP de moderados a fuertes.

La eliminación de la infección por el VHC con antivirales de acción directa puede provocar cambios en la función hepática, lo que puede afectar el uso seguro y eficaz de los medicamentos concomitantes. Puede ser necesario un control frecuente de los parámetros de laboratorio relevantes (INR o glucosa en sangre) y ajustes de dosis de ciertos medicamentos concomitantes.

3.4.1.3 TRELEGY ELLIPTA® 200MCG FLUTICASONA / 62.5MCG UMECLIDINIO / 25 MCG VILANTEROL POLVO PARA INHALACIÓN

Expediente : 20198340
Radicado : 20211038397 / 20211169723
Fecha : 24/08/2021
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A

Composición:

Cada dosis predispensada contiene: 200 µg de furoato de fluticasona, 62.5 µg de umeclidinio (equivalente a 74.2 µg de bromuro de umeclidinio) y 25 µg de vilanterol (equivalente a 40 µg de trifonato de vilanterol). Esto equivale a una dosis administrada de 184 µg de furoato de fluticasona, 55 µg de umeclidinio, 22 µg de vilanterol.

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones

TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 mcg está indicado como tratamiento de mantenimiento a largo plazo, una vez al día, del asma en pacientes de 18 años o más que no están adecuadamente controlados a pesar de tener una combinación de una dosis media o alta de ICS y un LABA de mantenimiento. TRELEGY ELLIPTA no está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo.

Contraindicaciones

Acta No. 01 de 2023 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trelegy Ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a las proteínas de la leche o que han demostrado hipersensibilidad al furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias

Usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo, diabetes o epilepsia.

Exacerbaciones

Trelegy Ellipta no debe utilizarse para tratar síntomas agudos de asma para lo cual se requiere un broncodilatador de acción corta.

Incrementar el uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un deterioro en el control y un médico debe evaluar a los pacientes.

Los pacientes con asma no deben suspender la terapia con Trelegy Ellipta, sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden recurrir después de la interrupción. Los eventos adversos relacionados con asma y las exacerbaciones pueden ocurrir durante el tratamiento con Trelegy Ellipta. A los pacientes debe pedírseles continuar con el tratamiento, pero consultar a un médico si los síntomas de asma permanecen sin control o empeoran después del inicio con Trelegy Ellipta.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otra terapia de inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias después de la administración y puede ser potencialmente letal. El tratamiento con Trelegy Ellipta debe suspenderse de inmediato, se debe evaluar al paciente y se debe instituir una terapia alternativa en caso de ser necesario.

Efectos cardiovasculares

Es posible que se observen efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas ej. fibrilación auricular y taquicardia después de la administración de antagonistas de receptores muscarínicos o agentes simpaticomiméticos, incluyendo umeclidinio o vilanterol, respectivamente. Por lo tanto, Trelegy Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular inestable o potencialmente letal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa que reciben Trelegy Ellipta, debe utilizarse la dosis de 100/62.5/25 microgramos y los pacientes deben monitorearse respecto a las reacciones adversas relacionadas a los corticosteroides sistémicos (véase Dosificación y administración, Farmacocinética).

Efectos sistémicos de los corticosteroides

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los efectos sistémicos pueden ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente en altas dosis prescritas por periodos prolongados. Existe mayor probabilidad de que estos efectos se presenten con corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), reducción en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y coriorretinopatía serosa central (CSCR). Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticosteroides, Trelegy Ellipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o sin tratamiento.

Actividad antimuscarínica

Consistente con su actividad antimuscarínica, Trelegy Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Neumonía

No puede excluirse un incremento en la incidencia de neumonía en pacientes con asma que reciben dosis más altas de Trelegy Ellipta. Esto es con base en la experiencia clínica con furoato de fluticasona/vilanterol, en donde hubo una tendencia hacia un incremento en el riesgo de neumonía por furoato de fluticasona/vilanterol de 200/25 microgramos comparado con furoato de fluticasona/vilanterol de 100/25 microgramos y placebo.

Agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA)

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma. El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

Trelegy Ellipta contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas

Datos de estudios clínicos

Los datos de un estudio clínico de asma fase III se utilizaron para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas con Trelegy Ellipta (ver tabla 1) en pacientes con asma. En el programa de desarrollo clínico de asma, un total de 1,623 sujetos adultos fueron evaluados en reacciones adversas.

Se informa la frecuencia más alta, cuando las frecuencias de reacción adversa difirieron entre estudios y poblaciones.

Las reacciones adversas se enlistan por clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia (ver Tabla 1). Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de reacciones adversas:

Muy común: $\geq 1/10$

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
 Poco común: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$
 Rara: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
 Muy rara: $< 1/10000$

Tabla 1. Reacciones adversas

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy común
	Neumonía*	Común
	Infección de vías respiratorias superiores	
	Bronquitis	
	Faringitis	
	Rinitis	
	Sinusitis	
	Influenza	
	Candidiasis de boca y garganta	
Trastorno del sistema nervioso	Infección de las vías urinarias	Común
	Infección viral de las vías respiratorias	
Trastornos cardíacos	Cefalea	Común
	Disgeusia	Poco común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Taquiarritmia supraventricular	Poco común
	Taquicardia	
	Fibrilación auricular	
Trastornos gastrointestinales	Tos	Común
	Dolor bucofaringeo	Común
	Disfonía	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Estreñimiento	Común
	Boca seca	Poco común
	Artralgia	Común
	Dolor de espalda	Poco común
	Fracturas	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

* Neumonía (véase Advertencias y precauciones)

Asma

En pacientes con asma (estudio 205715) tratados hasta por 52 semanas, la incidencia de neumonía fue del 1% (5 de 406 pacientes) para Trelegy Ellipta 100/62.5/25 microgramos y del <1% (4 de 408 pacientes) para Trelegy Ellipta 200 /62.5/25 microgramos. La incidencia de neumonía fue del 2% en los grupos de furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 microgramos (7 de 407 pacientes) y furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 microgramos (7 de 406 pacientes). La incidencia de eventos de neumonía que requieren hospitalización fue similar en los grupos Trelegy Ellipta y furoato de fluticasona/vilanterol (<1% para todos los grupos). No hubo eventos de neumonía fatal.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Datos posteriores a la comercialización

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, angioedema, urticaria y erupción cutánea.	Raro

Interacciones

Las interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol en dosis clínicas se consideran poco probables debido a las bajas concentraciones plasmáticas alcanzadas después de una administración inhalada.

Interacción con beta bloqueadores

Los bloqueadores betaadrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta2- adrenérgicos como el vilanterol. En caso de que se requieran beta bloqueadores, se deben considerar los betabloqueadores cardio selectivos; no obstante, se debe tener precaución durante el uso simultáneo de beta bloqueadores no selectivos y selectivos.

Interacción con inhibidores de CYP3A4

El furoato de fluticasona y vilanterol, ambos componentes de Trelegy Ellipta, se eliminan rápidamente a través del metabolismo extensivo del primer paso mediado por la enzima CYP3A4.

Se recomienda tener precaución al coadministrarse con fuertes inhibidores de CYP3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir) ya que existe el potencial de una exposición sistémica elevada tanto a furoato de fluticasona como a vilanterol, lo que podría conducir a un incremento en el potencial de reacciones adversas (véase Farmacocinética).

Otros antimuscarínicos de larga acción y agonistas beta2-adrenérgicos de larga acción

La coadministración de Trelegy Ellipta con otros antagonistas muscarínicos de larga acción o agonistas beta2 adrenérgicos de larga acción no se ha estudiado y no se recomienda ya que puede potenciar las reacciones adversas (véase Reacciones adversas, Sobredosis).

Poblaciones Especiales

Embarazo y lactancia

Fertilidad

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No existen datos sobre los efectos de Trelegy Elipta sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina (véase Datos de seguridad preclínicos).

Embarazo

Existen datos insuficientes derivados del uso de Trelegy Elipta en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva después de la administración de agonistas beta2 o corticosteroides (véase Datos de seguridad preclínicos).

Trelegy Elipta debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio esperado para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Sin embargo, otros corticosteroides, antagonistas muscarínicos y agonistas beta2 se detectan en la leche materna. No puede excluirse un riesgo para los recién nacidos y niños lactantes.

Se debe tomar una decisión respecto a suspender la lactancia o suspender la terapia con Trelegy Elipta considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Vía de administración: Inhalación oral

Dosificación y grupo etario

Posología

Trelegy Elipta es para inhalación oral únicamente. Trelegy Elipta debe administrarse una vez diariamente, ya sea en la mañana o por la tarde, pero siempre a la misma hora cada día.

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua sin tragarla.

Poblaciones

ASMA

Los pacientes deberán estar conscientes que Trelegy Elipta debe utilizarse con regularidad, aun cuando no presenten síntomas.

Si aparecen los síntomas agudos en el período entre las dosis, debe inhalarse un agonista-beta2 de acción corta para el alivio inmediato.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente por un médico para que la concentración de Trelegy Ellipta que reciben permanezca siendo la óptima y solo sea cambiada por recomendación médica.

Adultos

La dosis recomendada de Trelegy Ellipta es:

Una inhalación de Trelegy Ellipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día o una inhalación de Trelegy Ellipta de 200/62.5/25 microgramos una vez al día.

Trelegy Ellipta de 200/62.5/25 microgramos debe considerarse para pacientes que requieren una dosis más alta de corticosteroides inhalados en combinación con un antagonista de los receptores muscarínicos de acción larga y un agonista de los beta2 de acción larga.

Si los pacientes son controlados de manera inadecuada con Trelegy Ellipta de 100/62.5/25 microgramos, considerar incrementar la dosis a 200/62.5/25 microgramos, lo que puede proporcionar una mejoría adicional en el control del asma.

Niños y adolescentes

La seguridad y eficacia de Trelegy Ellipta no se ha establecido en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de la posología en los pacientes mayores de 65 años (véase Farmacocinética).

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la posología para los pacientes con insuficiencia renal (véase Farmacocinética).

Insuficiencia hepática

Debe tenerse precaución al administrar la dosis a pacientes con insuficiencia hepática quienes pueden estar en mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas con corticosteroides. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa se recomienda la dosis máxima de 100/62.5/25 microgramos (véase Advertencias y precauciones, Farmacocinética).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021010120 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 SEM numeral 3.1.6.3. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión GDS09/IP10 del 04 de marzo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211169723
- Información para Prescribir Versión GDS09/IP10 del 04 de marzo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211169723
- Plan de Gestión de Riesgo Versión 3.0 allegado mediante radicado No. 20211038397
- PBRER allegado mediante radicado No. 20211038397

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2021, numeral 3.1.6.3., la Sala Especializada de Moléculas nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no responde satisfactoriamente al auto No. 2021010120, teniendo en cuenta que no demostró que la asociación triple (FF/UMEC/VI 200/62,5/25-mcg) disminuyera el riesgo de recaída comparada con la asociación doble (FF/VI). Dado que la indicación propuesta es la terapia de mantenimiento del asma, el desenlace de prevención de recaída tiene una especial importancia para evaluar la eficacia del producto. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la indicación *"... como tratamiento de mantenimiento a largo plazo, una vez al día, del asma en pacientes de 18 años o más que no están adecuadamente controlados a pesar de tener una combinación de una dosis media o alta de ICS y un LABA de mantenimiento. TRELEGY ELLIPTA no está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo"*.

3.4.2. Medicamentos de biológicos

3.4.2.1. BENLYSTA 120MG POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20048122
Radicado : 20211146502 / 20221077797/20221096293
Fecha : 25/05/2022
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:
Cada vial (1.5mL) contiene 120 mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Belimumab está indicado como terapia complementaria en pacientes de 12 años de edad y mayores con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a benlysta.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022000978 emitido mediante Acta N° 19 de 2021 SEMNNIMB, Numeral 3.4.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Modificación de indicaciones

Modificación de dosificación / grupo etario

Modificación de precauciones o advertencias

Modificación de reacciones adversas

Modificación de interacciones

Inserto versión GDS18/IP15 de 18 de mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211146502

Información para Prescribir versión GDS18/IP15 de 18 de mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211146502

Nuevas indicaciones:

BENLYSTA está indicado como:

- Terapia complementaria en pacientes de 12 años de edad y mayores con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente lupus activo severo del sistema nervioso central.
- Tratamiento de la nefritis lúpica en pacientes adultos que están recibiendo terapia estándar.

Nueva dosificación / grupo etario:

Polvo para concentrado para solución para infusión.

Polvo blanco a blanquecino.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



BENLYSTA se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración (véase Uso y Manejo).

BENLYSTA debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.

BENLYSTA debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

BENLYSTA no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

La velocidad de infusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la infusión. La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal.

Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de BENLYSTA.

Premedicación en pacientes con alergias

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de BENLYSTA.

Adultos

SLE

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con BENLYSTA si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Nefritis lúpica

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los Días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

Niños

SLE

El régimen de dosificación recomendado para niños de 12 años en adelante es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con BENLYSTA si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BENLYSTA en niños menores de 5 años, por lo que no se recomienda el uso de BENLYSTA en niños menores de 5 años con SLE.

Nefritis lúpica

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BENLYSTA en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de BENLYSTA en niños y adolescentes con nefritis lúpica activa.

Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia renal. BENLYSTA ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

Nuevas precauciones o advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B

No se ha estudiado BENLYSTA en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B. Se debe tener precaución si se coadministra BENLYSTA con otros tratamientos dirigidos a las células B.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de BENLYSTA puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de BENLYSTA y administrarse un tratamiento médico apropiado.

Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo (véase Reacciones adversas).

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de BENLYSTA. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Se ha observado demora en el inicio de reacciones de hipersensibilidad aguda. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de BENLYSTA. Los pacientes tratados con BENLYSTA deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado también reacciones de hipersensibilidad no agudas de tipo retardadas e incluido síntomas tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. En estudios clínicos controlados, las infecciones fatales fueron raras, pero comparados con placebo, ocurrieron más frecuentemente en pacientes recibiendo BENLYSTA. En general, la incidencia de infecciones serias fue similar entre los grupos de BENLYSTA y de placebo (véase Reacciones Adversas). Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con BENLYSTA deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión de la terapia inmunosupresora. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de BENLYSTA en pacientes con infecciones graves o crónicas.

Depresión y suicidio

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicidas) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron BENLYSTA, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg (véase Reacciones adversas). Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con BENLYSTA, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con BENLYSTA deben evaluarse cuidadosamente en los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva o signos y síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o a otro especialista apropiado para su evaluación.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



y si se confirma el diagnóstico de PML, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con BENLYSTA y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con BENLYSTA, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo BENLYSTA.

Debido a su mecanismo de acción, BENLYSTA puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna neumocócica 23 valente, las respuestas inmunológicas a los diferentes serotipos en general fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que BENLYSTA no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de BENLYSTA.

BENLYSTA no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).

Acta No. 01 de 2023 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Nuevas reacciones adversas:

Adultos

Se ha evaluado la seguridad de BENLYSTA en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea, y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo; se ha evaluado la seguridad en pacientes con nefritis lúpica en un estudio intravenoso controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición en 674 pacientes con SLE administrados con BENLYSTA por vía intravenosa (10 mg/kg durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas), y 556 pacientes con SLE administrados con BENLYSTA por vía subcutánea (200 mg una vez por semana hasta 52 semanas). La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes con SLE. Los datos reflejan una exposición adicional en 224 pacientes con nefritis lúpica que recibieron BENLYSTA por vía intravenosa (10 mg/kg hasta por 104 semanas). También se incluye información de los reportes postmercado.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común ≥ 1 en 10

Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10

No común ≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infecciones Infecciones bacterianas, como bronquitis,	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis,	

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

	infección del tracto urinario	infección vírica del tracto respiratorio superior	
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema Reacción de hipersensibilidad tardía no aguda
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
<i>Trastornos de la sangre y tejido linfático</i>		Leucopenia	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Migraña	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea y náuseas		
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor en las extremidades	
<i>Trastornos de piel y el tejido subcutáneo</i>			Exantema Urticaria
<i>Trastornos generales y en el sitio de administración</i>		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión *	

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, y que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria u otro exantema, prurito, y disnea. “Reacción relacionada con la Infusión” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con BENLYSTA, y que requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Se han observado retraso de varias horas después de la infusión, en el inicio de reacciones de hipersensibilidad agudas, y recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de la resolución inicial de síntomas a continuación del tratamiento apropiado. Se han observado reacciones de hipersensibilidad no agudas tipo retardadas e incluido síntomas tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En los estudios clínicos pre-registro de SLE intravenoso, la incidencia general de infecciones fue 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo BENLYSTA y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

En el estudio de seguridad de SLE aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas, posterior a la comercialización (BEL115467) que evaluó la mortalidad y eventos específicos adversos en adultos, las infecciones graves ocurrieron en 3.7% de los pacientes recibiendo BENLYSTA 10 mg/kg por vía intravenosa y en 4.1% de los pacientes recibiendo placebo. Las infecciones fatales ocurrieron en 0.45% (9/2002) de los pacientes recibiendo BENLYSTA y en 0.15% (3/2001) de los pacientes recibiendo placebo, mientras que la incidencia de mortalidad por cualquier causa fue 0.50% (10/2002) en pacientes recibiendo belimumab y 0.40% (8/2001) en pacientes recibiendo placebo.

En el estudio de nefritis lúpica, los pacientes estuvieron recibiendo una terapia estándar de base (ver Estudios Clínicos) y la incidencia total de infecciones fue del 82% en pacientes que recibieron BENLYSTA en comparación con el 76% en pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones graves en el 13.8% de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 17.0% de los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones mortales en el 0.9% (2/224) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 0.9% (2/224) de los pacientes que recibieron placebo.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos de SLE intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de BENLYSTA y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de BENLYSTA (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de BENLYSTA); no hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En perspectiva, en el estudio posterior a la comercialización de SLE, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y el

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia general de ideación o conducta suicida grave o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo BENLYSTA y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios se SLE intravenoso no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo de SLE, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Niños de 5 años en adelante.

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de 52 semanas de un estudio controlado con placebo en el que 53 pacientes con LES recibieron belimumab intravenoso 10 mg/kg los días 0, 14, 28 y luego cada 28 días, con antecedentes de tratamientos concomitantes. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en estudios clínicos en pacientes adultos.

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con BENLYSTA.

En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, ciclofosfamida, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 19 de 2021, numeral 3.4.2.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no acoge la recomendación de ajuste del inserto y la información para prescribir en la indicación “Tratamiento de la nefritis lúpica con proteinuria menor a 3 gr en pacientes adultos que están recibiendo terapia estándar”, y solicita que la indicación quede sin restricciones con relación a la

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



proteinuria, para lo cual presenta análisis post-hoc de desenlaces sustitutos de progresión a enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), con resultados numéricamente favorables para pacientes con uPCR > 3 y 5 gr/gr, sin que se observe diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo placebo. La Sala encuentra que el estudio principal BEL114054 se desarrolló en pacientes que tenían tasa de filtración glomerular ≥ 60 ml/min, es decir que tenían una función renal relativamente preservada y en el análisis de subgrupos en pacientes con proteinuria uPCR basal ≥ 3 gr/gr no hubo diferencia estadísticamente significativa en los desenlaces evaluados de la función renal.

Por lo anterior, la Sala ratifica el concepto emitido en Acta No. 19 de 2021, numeral 3.4.2.5., con la siguiente información así:

Indicación

Belimumab está indicado como terapia complementaria en pacientes de 12 años de edad y mayores con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Tratamiento de la nefritis lúpica con proteinuria uPCR < 3 gr/gr, en pacientes adultos que están recibiendo terapia estándar.

Nueva dosificación / grupo etario:

Polvo para concentrado para solución para infusión.
Polvo blanco a blanquecino.

BENLYSTA se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración (véase Uso y Manejo).

BENLYSTA debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.

BENLYSTA debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

BENLYSTA no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

La velocidad de infusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la infusión. La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal.

Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de BENLYSTA.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Premedicación en pacientes con alergias

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de BENLYSTA.

Adultos

SLE

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con BENLYSTA si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Nefritis lúpica

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los Días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

Niños

SLE

El régimen de dosificación recomendado para niños de 12 años en adelante es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con BENLYSTA si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BENLYSTA en niños menores de 5 años, por lo que no se recomienda el uso de BENLYSTA en niños menores de 5 años con SLE.

Nefritis lúpica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BENLYSTA en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de BENLYSTA en niños y adolescentes con nefritis lúpica activa.

Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia renal.

BENLYSTA ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

Nuevas precauciones o advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B

No se ha estudiado BENLYSTA en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B. Se debe tener precaución si se coadministra BENLYSTA con otros tratamientos dirigidos a las células B.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de BENLYSTA puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de BENLYSTA y administrarse un tratamiento médico apropiado.

Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo (véase Reacciones adversas).

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de BENLYSTA. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Se ha observado demora en el inicio de reacciones de hipersensibilidad aguda. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de BENLYSTA. Los pacientes tratados con BENLYSTA deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado también reacciones de hipersensibilidad no agudas de tipo retardadas e incluido síntomas tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. En estudios clínicos

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



controlados, las infecciones fatales fueron raras, pero comparados con placebo, ocurrieron más frecuentemente en pacientes recibiendo BENLYSTA. En general, la incidencia de infecciones serias fue similar entre los grupos de BENLYSTA y de placebo (véase Reacciones Adversas). Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con BENLYSTA deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión de la terapia inmunosupresora. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de BENLYSTA en pacientes con infecciones graves o crónicas.

Depresión y suicidio

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicidas) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron BENLYSTA, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg (véase Reacciones adversas). Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con BENLYSTA, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con BENLYSTA deben evaluarse cuidadosamente en los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva o signos y síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o a otro especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de PML, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con BENLYSTA y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con BENLYSTA, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo BENLYSTA.

Debido a su mecanismo de acción, BENLYSTA puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna neumocócica 23 valente, las respuestas inmunológicas a los diferentes serotipos en general fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que BENLYSTA no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de BENLYSTA.

BENLYSTA no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).
- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Nuevas reacciones adversas:

Adultos

Se ha evaluado la seguridad de BENLYSTA en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea, y un estudio intravenoso post-

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



comercialización controlado con placebo; se ha evaluado la seguridad en pacientes con nefritis lúpica en un estudio intravenoso controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición en 674 pacientes con SLE administrados con BENLYSTA por vía intravenosa (10 mg/kg durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas), y 556 pacientes con SLE administrados con BENLYSTA por vía subcutánea (200 mg una vez por semana hasta 52 semanas). La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes con SLE. Los datos reflejan una exposición adicional en 224 pacientes con nefritis lúpica que recibieron BENLYSTA por vía intravenosa (10 mg/kg hasta por 104 semanas). También se incluye información de los reportes postmercadeo.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común ≥ 1 en 10

Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10

No común ≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infecciones Infecciones bacterianas, como bronquitis,	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis,	

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

	infección del tracto urinario	infección vírica del tracto respiratorio superior	
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema Reacción de hipersensibilidad tardía no aguda
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
<i>Trastornos de la sangre y tejido linfático</i>		Leucopenia	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Migraña	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea y náuseas		
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor en las extremidades	
<i>Trastornos de piel y el tejido subcutáneo</i>			Exantema Urticaria
<i>Trastornos generales y en el sitio de administración</i>		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión *	

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, y que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria u otro exantema, prurito, y disnea. “Reacción relacionada con la Infusión” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con BENLYSTA, y que requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Se han observado retraso de varias horas después de la infusión, en el inicio de reacciones de hipersensibilidad agudas, y recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de la resolución inicial de síntomas a continuación del tratamiento apropiado. Se han observado reacciones de hipersensibilidad no agudas tipo retardadas e incluido síntomas tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En los estudios clínicos pre-registro de SLE intravenoso, la incidencia general de infecciones fue 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo BENLYSTA y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

En el estudio de seguridad de SLE aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas, posterior a la comercialización (BEL115467) que evaluó la mortalidad y eventos específicos adversos en adultos, las infecciones graves ocurrieron en 3.7% de los pacientes recibiendo BENLYSTA 10 mg/kg por vía intravenosa y en 4.1% de los pacientes recibiendo placebo. Las infecciones fatales ocurrieron en 0.45% (9/2002) de los pacientes recibiendo BENLYSTA y en 0.15% (3/2001) de los pacientes recibiendo placebo, mientras que la incidencia de mortalidad por cualquier causa fue 0.50% (10/2002) en pacientes recibiendo belimumab y 0.40% (8/2001) en pacientes recibiendo placebo.

En el estudio de nefritis lúpica, los pacientes estuvieron recibiendo una terapia estándar de base (ver Estudios Clínicos) y la incidencia total de infecciones fue del 82% en pacientes que recibieron BENLYSTA en comparación con el 76% en pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones graves en el 13.8% de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 17.0% de los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones mortales en el 0.9% (2/224) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 0.9% (2/224) de los pacientes que recibieron placebo.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos de SLE intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de BENLYSTA y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de BENLYSTA (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de BENLYSTA); no hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En perspectiva, en el estudio posterior a la comercialización de SLE, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia general de ideación o conducta suicida grave o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo BENLYSTA y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios de SLE intravenoso no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo de SLE, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo. Niños de 5 años en adelante.

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de 52 semanas de un estudio controlado con placebo en el que 53 pacientes con LES recibieron belimumab intravenoso 10 mg/kg los días 0, 14, 28 y luego cada 28 días, con antecedentes de tratamientos concomitantes. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en estudios clínicos en pacientes adultos.

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con BENLYSTA. En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, ciclofosfamida, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.4.2.2. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20221109677
Fecha : 8/06/2022
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

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

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

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

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Carcinoma Urotelial

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

Cáncer Esofágico

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

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

Carcinoma de células renales

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

Linfoma de Hodgkin Clásico

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

Cáncer Colorrectal

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

Cáncer de mama triple negativo

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

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
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Modificación de interacciones
- Inserto e IPP versión 03 2022 fecha de revisión 13-mayo-2022 allegada mediante radicado 20221109677

Nuevas indicaciones

Melanoma

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

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

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

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

KEYTRUDA® como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con NSCLC estadio IB (T2a ≥ 4 cm), II o IIIA que se han sometido a una resección completa.

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Linfoma de Hodgkin Clásico

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

Carcinoma Urotelial

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

Cáncer Esofágico

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

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

Cáncer Colorrectal

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

Carcinoma de células renales

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

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.

Nueva dosificación y grupo etario

•General

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Selección de Pacientes

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

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA® con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR).

Dosis Recomendada

KEYTRUDA® es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos. La dosis recomendada de KEYTRUDA® en adultos es:

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

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

Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA®, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

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

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

Modificaciones de la dosis

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

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

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

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





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

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

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

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

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

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

Si ALT o AST ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, descontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA® como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA® alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA® es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA® y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA® se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA® también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA® hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

•Pacientes Pediátricos

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

•Pacientes Geriátricos

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

•Insuficiencia Renal

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

•Insuficiencia Hepática

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

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en los Estudios Clínicos

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

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas inmunomediadas

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA®.

Tabla 2: Reacciones Adversas Inmunomediadas

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

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

† En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n total =2602), la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 3.8% a 8.3%. En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA® como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

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

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



mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA® debido a hipotiroidismo.

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

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

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

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

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

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

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

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

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

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

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

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

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

Melanoma Resecado

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas Monoterapia

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente



que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

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

	KEYTRUDA® 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

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

Terapia Combinada

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

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino (Diferencia Entre los Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

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

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento Adyuvante para NSCLC Resecado

Entre los 580 pacientes con NSCLC resecado tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-091, las reacciones adversas fueron en general similares a las que ocurren en otros pacientes con NSCLC que reciben KEYTRUDA® como monoterapia con la excepción de hipotiroidismo (21%) e hipertiroidismo (11%).

Otros tipos de Cáncer Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

Cáncer Esofágico

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

Carcinoma de Células Renales

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

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

Acta No. 01 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Cáncer de Mama Triple Negativo

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

7Experiencia post-comercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfohistiocitosis hemofagocítica

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 la indicación solicitada “...como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con NSCLC estadio IB (T2a ≥ 4 cm), II o IIIA que se han sometido a una resección completa”. Allega análisis interino del estudio en curso KEYNOTE-091, que incluye 1177 pacientes, en el cual las variables principales de desenlaces fueron supervivencia libre de enfermedad (DFS) en la muestra total y en el subgrupo de pacientes con una expresión tumoral de PDL-1 >50%; en la muestra total se encontró para DFS una mediana de 53.6 meses en el grupo que recibió pembrolizumab y de 42.0 meses en el que recibió placebo (HR:0.76 IC 95%: 0.63 – 0.91), para el subgrupo de pacientes con PDL-1 >50% no hay madurez en los datos y por ahora la diferencia no alcanza la significación estadística.

La Sala considera que siendo el criterio (DFS) importante, es una variable subrogada y encuentra prudente esperar a obtener datos más maduros, ya que no se observa una clara tendencia favorable en sobrevida global y los resultados en calidad de vida favorecen al grupo placebo (el 71.2% de los que recibieron pembrolizumab

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



presentaron mejoría en puntaje de estado de salud global/calidad de vida versus 81.1% en los que recibieron placebo); máxime si como informa el interesado: “...las tasas de sobrevida global (OS) a 5 años para los pacientes con NSCLC tratados quirúrgicamente siguen siendo insatisfactorias, con un rango de aproximadamente 20% (Estadio IIIA) a 55% (Estadio I), y muchos pacientes experimentan recurrencia de la enfermedad...”.

La Sala llama la atención sobre la tendencia en las diferencias en los valores de HR para DFS entre los subgrupos con expresión PDL-1 TPS >50% y expresión > 1% pues los datos sugieren una tendencia a mayor efecto con menor expresión de PDL-1.

Adicionalmente, la Sala resalta que según muestra la tabla resumen de eventos adversos (tabla 4), hay mayor número de eventos adversos serios en los que recibieron pembrolizumab, por ejemplo, los que llevaron a la muerte fueron casi el doble (11 vs 6).

Por lo anterior, se solicita al interesado allegar información con mayor tiempo de seguimiento para hacer un balance más apropiado sobre eficacia y seguridad en la indicación propuesta.

3.4.2.3. POLIVY®

Expediente : 20167788
Radicado : 20221113396
Fecha : 13/06/2022
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial contiene 140 mg de Polatuzumab Vedotina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Polatuzumab vedotina en combinación con bendamustina y rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario que hayan recibido al menos dos tratamientos previos y que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Polivy está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida al polatuzumab vedotina o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e Información para Prescribir Versión CDS 3.0 Oct 2021 allegado mediante radicado 20221113396

Nuevas indicaciones

Polatuzumab vedotina en combinación con bendamustina y rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario que hayan recibido al menos dos tratamientos previos y que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Polatuzumab vedotina en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (R CHP) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBG) sin tratamiento previo.

Nueva dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

Instrucciones generales

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico deberá ser autorizada por el médico prescriptor.

Para evitar los errores de medicación es importante examinar las etiquetas del vial y comprobar que el medicamento que se va a preparar y administrar es Polivy.

El tratamiento con Polivy debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Polivy debe reconstituirse y diluirse siguiendo una técnica aséptica y bajo la supervisión de un profesional sanitario. Polivy debe administrarse en infusión intravenosa a través de una vía de infusión reservada al mismo y equipada con un filtro en línea o adicional estéril, apirógeno y con baja afinidad por las proteínas (tamaño de poro: 0,2 o 0,22 μm) y un catéter. No debe administrarse en inyección i.v. lenta ni rápida (en embolada).

La información sobre el rituximab, la bendamustina, la ciclofosfamida, la doxorubicina o la prednisona debe consultarse en las respectivas fichas técnicas. En la tabla 2 se

Acta No. 01 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



especifican las modificaciones de la dosis recomendada en los pacientes que presenten neutropenia o trombocitopenia.

Dosis recomendada

Linfoma difuso de linfocitos B grandes

Pacientes con DLBCL sin tratamiento previo:

La dosis recomendada de Polivy es de 1,8 mg/kg administrados en infusión intravenosa cada 21 días, durante 6 ciclos, en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (R-CHP). El día 1, Polivy, el rituximab, la ciclofosfamida y la doxorubicina pueden administrarse en cualquier orden tras la administración de prednisona. La prednisona se administra los días 1 y 5 de cada ciclo. Los ciclos 7 y 8 consisten en la administración de rituximab en monoterapia.

Pacientes con DLBCL recidivante o resistente:

La dosis recomendada de Polivy es de 1,8 mg/kg administrados en infusión intravenosa cada 21 días, en combinación con bendamustina y rituximab, durante 6 ciclos. El Polivy, la bendamustina y el rituximab se pueden administrar en el orden que se desee el día 1 de cada ciclo. La dosis recomendada de bendamustina es de 90 mg/m²/día el día 1 y el 2 cuando se administra con Polivy y rituximab.

Pacientes con DLBCL recidivante o resistente sin tratamiento previo:

Si el paciente no ha recibido premedicación, antes de comenzar la infusión de Polivy administre un antihistamínico y un antipirético. La dosis inicial de Polivy debe administrarse en forma de infusión intravenosa de 90 minutos de duración. Se debe vigilar la aparición de reacciones relacionadas con la infusión durante esta y hasta al menos 90 minutos después de haber terminado de administrar la dosis inicial. Si el paciente tolera bien la primera infusión, la siguiente dosis de Polivy se puede administrar en infusión de 30 minutos de duración; se deberá vigilar al paciente durante la misma y hasta al menos 30 minutos después de haber terminado su administración.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis programada de Polivy, deberá administrarse lo antes posible, y se reajustará el esquema de administración para mantener el intervalo de 21 días entre dosis.

Modificaciones de la dosis

Acta No. 01 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Si el paciente presenta una reacción relacionada con la infusión, se debe ralentizar o interrumpir la infusión de Polivy. Si la reacción es potencialmente mortal, se debe suspender la administración de Polivy de manera inmediata y permanente.

Existen diferentes modificaciones posibles de la dosis de Polivy en los pacientes con LDLBG sin tratamiento previo y en los que presentan un LDLBG recidivante o resistente (v. tablas 1 y 2).

En la tabla 1 se resumen las modificaciones de la dosis para el manejo de la neuropatía periférica (NP).

Tabla 1 Modificaciones de la dosis de Polivy en los pacientes con neuropatía periférica

Indicación	Intensidad el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
LDLBG sin tratamiento previo [95]	Grado 2	Neuropatía sensitiva: • Reduzca la dosis de Polivy a 1,4 mg/kg. • Si persiste la NP sensitiva de grado 2 o reaparece en el día 1 de un ciclo futuro, reduzca la dosis de Polivy a 1,0 mg/kg. • Si ya se está administrando la dosis de 1,0 mg/kg y se produce una NP sensitiva de grado 2 el día 1 de un ciclo futuro, suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy. Neuropatía motora: • Interrumpa la administración de Polivy hasta que mejore a grado ≤ 1. • Reanude la administración de Polivy en el siguiente ciclo en dosis de 1,4 mg/kg. • Si ya se está administrando la dosis de 1,4 mg/kg y se produce una NP motora de grado 2 el día 1 de un ciclo futuro, interrumpa la administración de Polivy hasta que la NP motora mejore a grado ≤ 1. Reanude la administración de Polivy en la dosis de 1,0 mg/kg. • Si ya se está administrando la dosis de 1,0 mg/kg y se produce una NP motora de grado 2 el día 1 de un ciclo futuro, suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy. Si se produce concomitantemente una NP sensitiva y una NP motora, siga la recomendación de restricción más severa de las ya indicadas.
	Grado 3	Neuropatía sensitiva: • Interrumpa la administración de Polivy hasta que mejore a grado ≤ 2. • Reduzca la dosis de Polivy a 1,4 mg/kg. • Si ya se está administrando la dosis de 1,4 mg/kg, reduzca la dosis de Polivy a 1,0 mg/kg. Si ya se está administrando la dosis de 1,0 mg/kg, suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy. Neuropatía motora: • Interrumpa la administración de Polivy hasta que mejore a grado ≤ 1. • Reanude la administración de Polivy en el siguiente ciclo en dosis de 1,4 mg/kg. • Si ya se está administrando la dosis de 1,4 mg/kg y se produce una NP motora de grado 2-3, interrumpa la administración de Polivy hasta que

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

		mejore a grado ≤ 1. Reanude la administración de Polivy en dosis de 1,0 mg/kg. Si ya se está administrando la dosis de 1,0 mg/kg y se produce una NP motora de grado 2-3, suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy. Si se produce concomitantemente una NP sensitiva y una NP motora, siga la recomendación de restricción más severa de las ya indicadas.
	Grado 4	Suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy.
LDLBG R/R	Grado 2-3	Interrumpa la administración de Polivy hasta que la NP mejore a grado ≤ 1. Si la NP mejora a grado ≤ 1 el día 14 o antes, reanude la administración de Polivy reduciendo permanentemente la dosis a 1,4 mg/kg. Si ya se había reducido anteriormente la dosis a 1,4 mg/kg, suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy. Si la NP no mejora a grado ≤ 1 el día 14 o antes, suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy.
	Grado 4	Suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy.

^a Se puede seguir administrando R-CHP.

En la tabla 2 se resumen las modificaciones de la dosis para el manejo de la mielodepresión.

Tabla 2 Modificaciones de la dosis de Polivy, quimioterapia y rituximab en los pacientes con mielodepresión

Indicación	Intensidad el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis ^a
LDLBG sin tratamiento previo [95]	Neutropenia de grado 3-4	Interrumpa todo el tratamiento hasta que la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) aumente a $>1000/\mu\text{l}$. Si la CAN aumenta a $>1000/\mu\text{l}$ el día 7 del ciclo de tratamiento o antes, reanude todo el tratamiento sin más reducciones de la dosis. Si la CAN aumenta a $1000/\mu\text{l}$ después del día 7: - reanude todo el tratamiento; considere reducir la dosis de ciclofosfamida, doxorubicina o ambas a razón de un 25-50%; - si ya se había reducido la dosis de ciclofosfamida, doxorubicina o ambas un 25%, considere reducir alguna de ellas o ambas hasta el 50%.
	Trombocitopenia de grado 3-4	Interrumpa todo el tratamiento hasta que la cifra de plaquetas aumente a $>75\ 000/\mu\text{l}$. Si la cifra de plaquetas aumenta a $>75\ 000/\mu\text{l}$ el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin más reducciones de la dosis. Si la cifra de plaquetas aumenta a $>75\ 000/\mu\text{l}$ después del día 7: - reanude todo el tratamiento; considere reducir la dosis de ciclofosfamida, doxorubicina o ambas a razón de un 25-50%; - si ya se había reducido la dosis de ciclofosfamida, doxorubicina o ambas un 25%, considere reducir alguna de ellas o ambas hasta el 50%.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





LDLBG R/R	Neutropenia de grado 3-4 ^a	Interrumpa todo el tratamiento hasta que la CAN aumente a >1000/μl. Si la CAN aumenta a >1000/μl el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin más reducciones de la dosis. Si la CAN aumenta a >1000/μl después del día 7: • reanude todo el tratamiento reduciendo la dosis de bendamustina de 90 mg/m² a 70 mg/m² o de 70 mg/m² a 50 mg/m²; si ya se había reducido la dosis de bendamustina a 50 mg/m², suspenda definitivamente todo el tratamiento.
	Trombocitopenia de grado 3-4 ^a	Interrumpa todo el tratamiento hasta que la cifra de plaquetas aumente a >75 000/μl. Si la cifra de plaquetas aumenta a >75 000/μl el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin más reducciones de la dosis. Si la cifra de plaquetas aumenta a >75 000/μl después del día 7: • reanude todo el tratamiento reduciendo la dosis de bendamustina de 90 mg/m² a 70 mg/m² o de 70 mg/m² a 50 mg/m²; si ya se había reducido la dosis de bendamustina a 50 mg/m², suspenda definitivamente todo el tratamiento.

^a Si la causa primaria es el linfoma, puede que no haya que reducir la dosis de bendamustina.

Nuevas reacciones adversas

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Polivy se ha evaluado en 435 pacientes en el estudio GO39942 (POLARIX) y en 151 pacientes en el estudio GO29365. Las reacciones adversas (RA) descritas en este apartado se identificaron basándose en lo siguiente:

Durante el tratamiento y el seguimiento de pacientes con LDLBG sin tratamiento previo del ensayo clínico fundamental POLARIX (GO39942), que recibieron Polivy más R-CHP (n = 435) o R-CHOP (n = 438). En el grupo de Polivy más R-CHP, el 91,7% de los pacientes recibieron 6 ciclos de Polivy, frente al 88,5% de los pacientes que recibieron 6 ciclos de vincristina en el grupo de R-CHOP.

Durante el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) (n = 151) que habían sido tratados anteriormente y que participaron en el ensayo clínico fundamental GO29365. Están incluidos los pacientes de la fase de preinclusión para el estudio de la seguridad (n=6) y los pacientes aleatorizados (n=39) que recibieron Polivy en combinación con bendamustina y rituximab (BR), en comparación con los pacientes aleatorizados (n=39) y los pacientes de la cohorte de extensión (n = 106) que recibieron solo BR [80]. Los pacientes del grupo del tratamiento con Polivy recibieron una

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cifra mediana de 5 ciclos de tratamiento, mientras que los asignados aleatoriamente al grupo del tratamiento comparativo recibieron una cifra mediana de 3 ciclos de tratamiento.

Resumen tabular de las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las RA registradas en los ensayos clínicos se enumeran según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC) en la tabla 3 (LDLBG sin tratamiento previo) y la tabla 4 (LDLBG recidivante o resistente).

Las RA (todos los grados) registradas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) en pacientes con LDLBG sin tratamiento previo tratados con Polivy en combinación con R-CHP fueron: NP, náuseas, neutropenia y diarrea. Se notificaron RA graves en el 24,1% de los pacientes tratados con Polivy más R-CHP, incluidas las siguientes, registradas en $\geq 5\%$ de los pacientes: neutropenia febril (10,6%) y neumonía (5,3%).

La RA que motivó la suspensión definitiva del esquema terapéutico en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Polivy en combinación con R-CHP para el LDLBG sin tratamiento previo fue la neumonía (1,1%).

Las RA (todos los grados) notificadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) en los pacientes tratados con Polivy en combinación con BR para el LDLBG con tratamiento previo eran anemia, trombocitopenia, neutropenia, fatiga, diarrea, náuseas y neuropatía periférica. Se notificaron eventos adversos graves en el 55,6% de los pacientes tratados con Polivy más BR, que consistieron en los siguientes y se registraron en $\geq 5\%$ de los pacientes: neutropenia febril (9,3%), pirexia (7,9%), neumonía (6,6%) y sepsis (6,6%).

La RA que obligó a suspender definitivamente el tratamiento en $>5\%$ de los pacientes fue la trombocitopenia (6,0%).

Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas registradas en pacientes con DLBG sin tratamiento previo que recibieron tratamiento con Polivy en combinación con R-CHP



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Reacciones adversas	Polivy + R-CHP n = 435		R-CHOP n = 438	
Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
Infecciones e infestaciones				
Infección respiratoria de vías altas	16,8	0,5	16	0,5
Neumonía ^a	8,7	5,1	7,3	5,5
Infección urinaria	8,3	1,8	7,1	1,1
Infección por virus del herpes	3,4	0,2	3,2	0,5
Sepsis ^a	2,1	2,1	3,4	3,4
Infección por citomegalovirus	0,7	0,5	0,2	0,2
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	38,4	34,5	39	36,5
Anemia	28,7	12	26,9	8,7
Neutropenia febril	14,9	14,5	8,7	8,7
Leucopenia	14	9,7	13	9,8
Trombocitopenia	13,3	5,3	13,2	5
Linfopenia	6,9	4,6	8,7	5,7
Pancitopenia	0,2	0,2	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Apetito disminuido	16,6	1,1	14,2	0,7
Hipopotasemia	8,3	1,8	8,9	1,8
Hipoalbuminemia	2,3	0,5	2,5	0
Hipocalcemia	1,6	0,2	2,3	0,5
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica	52,9	1,6	53,9	1,1
Mareo	8,7	0,2	7,8	0,2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	15,4	0	14,4	0
Disnea	12,9	0,9	10	0,9
Neumonitis	1,1	0,2	0,7	0
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	41,6	1,1	37	0,5
Diarrea	30,8	3,9	20,1	1,8
Estreñimiento	28,7	1,1	29	0,2
Dolor abdominal	15,6	1,1	13,9	1,6
Vómitos	15,2	1,1	14,4	0,7
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	24,4	0	24	0,2
Erupción	13,3	0,9	11,2	0
Prurito	8,3	0	6,4	0,2
Infecciones cutáneas	6,9	1,1	3	0,7
Piel seca	6	0	2,7	0
Trastornos musculoesqueléticos				
Mialgia	8,7	0,2	7,3	0,2
Artralgia	6,2	0	8,4	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	25,7	0,9	26,5	2,5
Mucositis	21,8	1,4	19,4	0,5
Pirexia	15,6	1,4	12,6	0
Astenia	12,2	1,6	12,1	0,5
Edema periférico	11	0,2	9,1	0,2
Escalofríos	4,6	0,2	5,3	0,5
Exploraciones complementarias				
Peso disminuido	12,6	0,9	12,1	0,2
Transaminasas elevadas	6,7	0,7	5,7	0,2
Hipofosfatemia	4,8	1,8	2,7	1,4
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Reacción relacionada con la infusión ^b	13,3	1,1	16	1,6

^a RA asociada a desenlace mortal

^bPola + R-CHP.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 4 Resumen de las reacciones adversas aparecidas en pacientes con LDLBG que habían sido tratados anteriormente y estaban recibiendo Polivy en combinación con BR

Reacciones adversas	Polivy + bendamustina + rituximab n = 151		Bendamustina + rituximab n = 39	
SOC	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones				
Neumonía ^a	14,6	9,3	17,9	5,1
Septicemia	10,6	9,9	10,3	10,3
Infección respiratoria de vías altas	9,9	0,7	7,7	0
Infección por virus del herpes	5,3	0,7	10,3	2,6
Infección por citomegalovirus	2,1	0,7	2,6	2,6
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Neutropenia	45,7	40,4	43,6	35,9
Trombocitopenia	32,5	25,8	33,3	25,6
Anemia	31,8	12,6	28,2	17,9
Leucopenia	15,2	10,5	23,1	18
Linfopenia	13,2	12,5	7,7	7,7
Neutropenia febril	11,3	10,6	17,9	17,9
Pancitopenia	3,3	2	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Apetito disminuido	25,8	2,6	20,5	0
Hipopotasemia	16,5	6,5	10,3	2,6
Hipoalbuminemia	6,0	1,3	7,7	0
Hipocalcemia	5,3	0,7	5,2	0
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica	30,5	0,7	7,7	0

Mareo	11,3	0	7,7	0
Neuropatía sensitiva	7,3	0	0	0
Neuropatía periférica				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	15,9	0	25,6	0
Neumonitis	1,3	0	0	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	35,8	4	28,2	5,1
Náuseas	33,1	0,7	41	0
Estreñimiento	18,5	0	20,5	2,6
Dolor abdominal	17,9	4,6	17,9	2,6
Vómitos	17,2	2,6	12,8	0
Dolor en la zona superior del abdomen	7,3	0,7	5,1	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito	9,3	0	10,3	2,6
Trastornos musculoesqueléticos				
Artralgia	4	0	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia	28,5	1,3	23,1	0
Fatiga	26,5	2	35,9	2,6
Astenia	11,9	2	15,4	0
Escalofríos	4,6	0	7,7	0
Exploraciones complementarias				

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Peso disminuido	13,9	0,7	7,7	2,6
Elevación de las transaminasas	7,3	0,7	0	0
Hipofosfatemia	4	1,4	2,6	2,6
Lipasa elevada	4	1,4	0	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Reacción relacionada con la infusión	11,9	2,0	5,1	0

^a RA asociada a desenlace mortal.

Descripción de algunas reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos Mielodepresión

En el 0,5% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP se suspendió definitivamente el tratamiento del estudio debido a la neutropenia, en comparación con ningún paciente en el grupo de R-CHOP. Los eventos de trombocitopenia obligaron a suspender definitivamente el tratamiento en el 0,2% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP y en ningún paciente en el grupo de R-CHOP. La anemia no obligó a suspender definitivamente el tratamiento en ningún paciente, ni en el grupo de Polivy más R-CHP ni en el grupo de R-CHOP.

La neutropenia obligó a suspender definitivamente la administración de Polivy en el 4,0% de los pacientes de los grupos de Polivy más BR, frente al 2,6% de los pacientes del grupo de BR que tuvieron que suspender definitivamente el tratamiento. Los eventos de trombocitopenia obligaron a suspender definitivamente el tratamiento en el 7,9% de los pacientes de los grupos de Polivy más BR y el 5,1% de los pacientes del grupo de BR [80]. La anemia no obligó a suspender definitivamente el tratamiento en ningún paciente, ni de los grupos de Polivy más BR ni del grupo de BR.

Neuropatía periférica (NP)

En el grupo de Polivy más R-CHP, se notificaron eventos de NP de grado 1, 2 y 3 en el 39,1%, 12,2% y 1,6% de los pacientes, respectivamente. En el grupo de R-CHOP, se notificaron eventos de NP de grado 1, 2, y 3 en el 37,2%, 15,5% y 1,1% de los pacientes, respectivamente. No se registró ningún evento de NP de grado 4-5 en el grupo de Polivy más R-CHP ni en el grupo de R-CHOP. Se suspendió definitivamente el tratamiento del estudio debido a eventos de NP en el 0,7% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP, en comparación con el 2,3% en el grupo de R-CHOP. Se redujo la dosis del tratamiento del estudio debido a eventos de NP en el 4,6% de los pacientes del grupo de R-CHP, en comparación con el 8,2% en el grupo de R-CHOP. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del primer evento de NP fue de 2,27 meses en el grupo de Polivy más R-CHP, en comparación con 1,87 meses en el grupo de R-CHOP. Hasta la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos, se notificó la resolución del evento de NP en el 57,8% de los pacientes en el grupo de Polivy más R-CHP, en comparación con

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el 66,9% en el grupo de R-CHOP. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la NP fue de 4,04 meses en comparación con 4,6 meses en el grupo de R-CHOP.

En los grupos de Polivy más BR, se notificaron eventos de NP de grado 1 en el 15,9% de los pacientes y de grado 2 en el 12,6%. En el grupo de BR se notificaron eventos de NP de grado 1 en el 2,6% de los pacientes y de grado 2 en el 5,1%. Se notificó un evento de NP de grado 3 en los grupos de Polivy más BR y no se notificó ningún evento de NP de grado 3 en el grupo de BR. Ni en los grupos de Polivy más BR ni en el de BR se notificaron eventos de NP de grado 4-5 [80]. La NP obligó a suspender definitivamente el tratamiento con Polivy en el 2,6% de los pacientes y a reducir la dosis en el 2,0%. En ningún paciente del grupo de BR se suspendió definitivamente el tratamiento o se redujo la dosis debido a NP. En los grupos de Polivy más BR, la mediana del tiempo transcurrido entre el inicio y el primer evento de NP fue de 1,6 meses, y en el 39,1% de los pacientes con eventos de NP se notificó la resolución del evento.

Se notificaron infecciones, incluida la neumonía y otros tipos de infecciones, en el 49,7% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP y en el 42,7% de los pacientes del grupo de R-CHOP. Se notificaron infecciones de grado 3-4 en el 14,0% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP y en el 11,2% de los pacientes del grupo de R-CHOP. En el grupo de Polivy más R-CHP, se notificaron infecciones graves en el 14,0% de los pacientes e infecciones mortales en el 1,1% de los pacientes. En el grupo de R-CHOP, se notificaron infecciones graves en el 10,3% de los pacientes e infecciones mortales en el 1,4% de los pacientes. Las infecciones obligaron a suspender definitivamente el tratamiento en 7 pacientes (1,6%) en el grupo de Polivy más R-CHP, en comparación con 10 pacientes (2,3%) en el grupo de R-CHOP.

Se notificaron infecciones, que incluyen la neumonía y otros tipos de infecciones, en el 48,3% de los pacientes de los grupos de Polivy más BR y el 51,3% de los pacientes de los grupos de BR. En los grupos de Polivy más BR, se notificaron infecciones graves en el 27,2% de los pacientes e infecciones mortales en el 6,6%. En el grupo de BR, se notificaron infecciones graves en el 30,8% de los pacientes e infecciones mortales en el 10,3%. La infección obligó a suspender definitivamente el tratamiento en 4 pacientes (2,6%) de los grupos de Polivy más BR, frente a 2 pacientes (5,1%) de los pacientes en el grupo de BR.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

No se notificó ningún caso de LMP en el grupo de Polivy más R-CHP ni en el grupo de R-CHOP.

Se produjo un caso de LMP, que resultó mortal, en un paciente tratado con Polivy más bendamustina y obinutuzumab. Este paciente había recibido anteriormente tres líneas de tratamiento que incluyeron anticuerpos anti-CD20.

Hepatotoxicidad

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se notificaron casos de hepatotoxicidad en el 10,6% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP y en el 7,3% de los pacientes del grupo de R-CHOP. En el grupo de Polivy más R-CHP, la mayoría de los eventos fueron de grado 1-2 (8,7%); se notificaron eventos de grado 3 en el 1,8% de los pacientes. No se notificó ningún evento de grado 4 o 5. En 1 paciente (0,2%) se notificaron eventos de hepatotoxicidad graves, que fueron reversibles.

En otro estudio se notificaron dos casos de hepatotoxicidad grave (lesión hepatocelular y esteatosis hepática), ambos reversibles.

Toxicidad gastrointestinal

Se notificaron eventos de toxicidad gastrointestinal en el 76,1% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP, en comparación con el 71,9% de los pacientes del grupo de R-CHOP. La mayoría de los eventos fueron de grado 1-2, y se notificaron eventos de grado ≥ 3 en el 9,7% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP, en comparación con el 8,2% de los pacientes del grupo de R-CHOP. Los eventos de toxicidad gastrointestinal más frecuentes fueron las náuseas y la diarrea.

Se notificaron eventos de toxicidad gastrointestinal en el 72,8% de los pacientes de los grupos de Polivy más BR, frente al 66,7% de los pacientes del grupo de BR. La mayor parte fueron de grado 1-2, y se notificaron eventos de grado 3-4 en el 16,5% de los pacientes de los grupos de Polivy más BR, frente al 12,9% de los pacientes del grupo de BR. Los eventos de toxicidad gastrointestinal más frecuentes fueron diarrea y náuseas.

Nuevas interacciones

No se han llevado a cabo estudios clínicos específicos de las interacciones farmacológicas con la administración de Polivy a seres humanos.

Interacciones farmacológicas con fármacos coadministrados que son inhibidores, inductores o sustratos de las CYP3A

Según las simulaciones del modelo farmacocinético fisiológico de la MMAE liberada a partir del polatuzumab vedotina, los inhibidores potentes de las CYP3A (como el ketoconazol) pueden aumentar en un 48% el área bajo la curva de la concentración en función del tiempo (ABC) de la MMAE no conjugada. Se debe vigilar más estrechamente a los pacientes que estén recibiendo también un inhibidor potente de las CYP3A por si aparecieran señales de toxicidad. Los inductores potentes de las CYP3A (como la rifampicina) pueden disminuir en un 49% el ABC de la MMAE no conjugada.

El modelo no predice que la MMAE no conjugada modifique el ABC de los fármacos coadministrados que sean sustratos de las CYP3A (como el midazolam).

Interacciones farmacológicas del rituximab, la bendamustina, la ciclofosfamida y la doxorubicina en combinación con el polatuzumab vedotina

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La coadministración de Polivy no afecta a la farmacocinética del rituximab, la bendamustina, la ciclofosfamida ni la doxorubicina. Según el análisis farmacocinético poblacional, la coadministración de rituximab se asocia a un aumento del área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo de la MMAE conjugada con el anticuerpo (MMAEac) del 24% y a una disminución del área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo de la MMAE no conjugada del 37%. El ABC de la MMAEac y de la MMAE no conjugada para Polivy más R-CHP concuerda con el de otros estudios de Polivy. No es preciso ajustar la dosis.

La bendamustina no afecta al área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo de la MMAEac ni de la MMAE no conjugada.

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 la nueva indicación “Polatuzumab vedotina en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (R CHP) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) sin tratamiento previo”.

Allega estudio fase Ib/II GO29044, que evaluó la seguridad, la tolerabilidad y la actividad antitumoral de polatuzumab vedotina (DCDS4501A) en combinación con rituximab u obinutuzumab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B. El estudio durante 35.1 meses evaluó escalamiento de dosis, con resultados de eficacia y seguridad considerados alentadores para el uso de la asociación pola + R-CHP y desarrollo de otros estudios de mayor desarrollo clínico.

Como soporte científico principal adjunta el estudio en curso GO39942 (POLARIX), fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que compara la eficacia y seguridad de polatuzumab vedotina en combinación con rituximab y CHOP (Pola + R-CHP) versus rituximab y CHOP (R-CHOP) en pacientes con linfoma difuso de células B grandes sin tratamiento previo. Participaron 879 pacientes aleatorizados 1:1, 440 en el brazo de investigación Pola + R-CHP y 439 en el brazo control R-CHOP. El criterio principal de valoración de la eficacia en términos de supervivencia sin progresión (SVSP) evaluada por el investigador, seguimiento de 28.2 meses y 28.1 meses, fue de 30.5% para el grupo control y 24.3% para el grupo de investigación (HR estratificado 0.73 - IC 95%: 0.57, 0.95. p:0.0177. HR sin estratificar 0.76 – 0.59-0.98, p 0.0326). La SVSP estimada a los 12 y 24 meses fue de 79.77 % vs 83.91% y 70.20 % vs 76.71%, a favor del grupo pola+R-CHPP. En el análisis de subgrupos se encuentra que la SVSP no fue alcanzada de forma estadísticamente significativa en pacientes con edad ≤ a 60 años, en mujeres, en aquellos clasificados con puntaje 2 en el índice Internacional de Pronóstico en Linfoma (IPI) y en pacientes con enfermedad voluminosa. Otros desenlaces

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



secundarios como la supervivencia sin eventos atribuibles a falta de eficacia según el investigador, favoreció al grupo pola+R-CHP con 25.5% vs 31.4% para el grupo R-CHOP (HR estratificado 0.75 – IC 95 % 0.58-0.96). La tasa de respuesta completa al final del tratamiento evaluada mediante PET-TAC no dio diferencias estadísticamente significativas en ambos brazos. El análisis provisional de la sobrevida global a los 24 meses aún tiene resultados inmaduros con 12% (53) de eventos en el grupo pola + R-CHP y 13% (57) en el grupo R-CHOP, hallazgos que no son estadísticamente significantes (fue anunciado el análisis final en junio de 2022). Las evaluaciones de calidad de vida (QLQ-C30) de funcionamiento físico, deterioro de la fatiga, deterioro de los síntomas específicos del linfoma fueron similares en ambos grupos de tratamiento. La seguridad en el momento del análisis principal 28 de junio de 2021, tuvo un perfil similar en ambos brazos de tratamiento, la incidencia de EA de grado 3 o 4 fue similar con pola + R-CHP (57,7 %) y con R-CHOP (57,5 %); la mayoría se asoció con mielodipresión. La incidencia de EA de grado 3 - 4 fue similar con pola + R-CHP (3,0 %) y con R-CHOP (2,3 %), la mayoría fueron asociados con infecciones o complicaciones de las mismas. Los eventos adversos de interés especial fueron la neuropatía periférica (14%), neutropenia (41.7%), neutropenia febril (13.5%), anemia (12.1%), trombocitopenia (5.1%) e infecciones (15.2%).

Por lo anterior, la Sala requiere al interesado para:

Allegar los datos y análisis con más tiempo de seguimiento del estudio principal POLARIX.

Explicar la falta de asociación en el mejoramiento de la sobrevida libre de progresión con la sobrevida global.

Explicar la aparente falta de eficacia de la asociación POLA + R-CHOP para la variable SVSP en los subgrupos de pacientes menores de 60 años, mujeres, con IPI 2 y con enfermedad voluminosa.

3.4.2.4. TECENTRIQ®

Expediente : 20145962
Radicado : 20211180842 / 20221117268
Fecha : 15/06/2022
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial de 20mL contiene 1200 mg de Atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 en $\geq 50\%$ de las células tumorales (CT) o $\geq 10\%$ de las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI), y no presenten mutación de EGFR ni translocación de ALK.

TECENTRIQ® (Atezolizumab), en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico.

TECENTRIQ® 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 han recibido terapia sistémica previa.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes

Solicitud: Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022002604 emitido mediante Acta No. 03 de 2022 numeral 3.4.2.3. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario

Nuevas indicaciones:

Cáncer pulmonar no microcítico

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

Carcinoma hepatocelular

Tecentriq 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 han recibido terapia sistémica previa.

Cáncer de mama triple negativo (CMTN)

Tecentriq, en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico.

Cáncer pulmonar no microcítico

Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 en $\geq 50\%$ de las células tumorales (CT) o $\geq 10\%$ de las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI), y no presenten mutación de EGFR ni translocación de ALK.

Carcinoma pulmonar no microcítico incipiente

Tecentriq en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante después de una resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) con un alto riesgo de recurrencia cuyos tumores tienen expresión de PD-L1 en $\geq 50\%$ de las células tumorales (CT) y que no tienen EGFR mutante o ALK-positivo.

Nueva dosificación / grupo etario:

Instrucciones generales

Tecentriq se administrará en infusión i.v. bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

No debe administrarse junto con otros medicamentos en la misma vía de infusión.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Tecentriq en monoterapia:

CPNM localmente avanzado o metastásico tratado en 2L

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas.

Tecentriq en tratamiento combinado

Para obtener información sobre el uso de Tecentriq en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado. Tecentriq debe administrarse antes que el tratamiento combinado en caso de que se administre en el mismo día.

CPNM no epidermoide tratado en 1L

Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino.

Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra mediante infusión intravenosa (i.v.), y el bevacizumab, el paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas durante cuatro o seis ciclos.

La fase de inducción va seguida de una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administra mediante infusión i.v., y el bevacizumab se administra cada 3 semanas.

Duración del tratamiento:

Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo adecuado entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la tabla 1 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas:

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada	Grado 2 (ALT o AST >3x LSN o bilirrubinemia >1,5x LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4 (ALT o AST >5,0x LSN o bilirrubinemia >3x LSN)	Interrumpir definitivamente
Colitis inmunomediada	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente ¹ Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente
Hipotiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea
Hipertiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario
Insuficiencia suprarrenal inmunomediada	Sintomático	Suspender transitoriamente ¹
Hipofisitis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
Diabetes tipo 1 inmunomediada	Para la hiperglucemia de grado ≥ 3 (glucemia en ayunas >250 mg/dl)	Suspender transitoriamente ² Iniciar tratamiento con insulina
Meningoencefalitis inmunomediada, síndrome	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré		
Pancreatitis inmunomediada	Grado 2 o 3 Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado ≥ 3 ($>2,0$ LSN)	Suspender transitoriamente ¹
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Miositis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 (concentración de creatinina $>1,5$ - $3,0$ veces superior a la inicial o $>1,5$ - $3,0$ veces por encima del LSN)	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 (concentración de creatinina $>3,0$ veces superior a la inicial o $>3,0$ - $6,0$ veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina $>6,0$ veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento Se puede considerar el uso de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Exantema	Grado 3	Suspender transitoriamente

Acta No. 01 de 2023 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
	Grado 4	Interrumpir definitivamente

1 Debe iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse en los pacientes con una resolución completa o parcial (grado 0 o 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido los corticoides a ≤ 10 mg/día de prednisona oral o su equivalente.

2 El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a ≤ 10 mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de ≤ 10 mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años.

Uso en geriatría

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad.

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes

Acta No. 01 de 2023 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática o grave.

Tecentriq en monoterapia CPNM incipiente, CPNM metastásico tratado en 1L
Se seleccionará a los pacientes para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada

CPNM incipiente

Se debe tratar a los pacientes con Tecentriq durante 1 año, salvo en caso de progresión del cáncer o de toxicidad inaceptable

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2022002604 correspondiente al Acta No. 03 de 2022, numeral 3.4.2.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado modifica la indicación *“Tecentriq en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante después de una resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) con un alto riesgo de recurrencia cuyos tumores tienen expresión de PD-L1 en $\geq 50\%$ de las células tumorales (CT) y que no tienen EGFR mutante o ALK-positivo”*. Explica que la sobrevida libre de enfermedad (DFS) se encuentra madura y es favorable para pacientes que expresan PD-L1 $\geq 50\%$ (HR: 0.467 IC:95% 0.292 – 0.748; valor de p 0.0002), informa que no se ha alcanzado la mediana de sobrevida global en ninguno de los grupos, sin embargo, se observa la tendencia en sobrevida global en pacientes que expresan PD-L 1 $\geq 50\%$ (HR: 0.39 IC: 95% 0.195 – 0.812; valor de p 0.0036).

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

Nuevas indicaciones:

1) Cáncer pulmonar no microcítico

- a) **TECENTRIQ®** está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.
- b) **TECENTRIQ®**, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

- c) Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 en $\geq 50\%$ de las células tumorales (CT) o $\geq 10\%$ de las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI), y no presenten mutación de EGFR ni translocación de ALK.

1. Carcinoma pulmonar no microcítico incipiente

Tecentriq en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante después de una resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) con un alto riesgo de recurrencia cuyos tumores tienen expresión de PD-L1 en $\geq 50\%$ de las células tumorales (CT) y que no tienen EGFR mutante o ALK-positivo.

2. Carcinoma hepatocelular

Tecentriq 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 han recibido terapia sistémica previa.

3. Cáncer de mama triple negativo (CMTN)

Tecentriq, en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico.

Nueva dosificación / grupo etario:

Instrucciones generales

Tecentriq se administrará en infusión i.v. bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

No debe administrarse junto con otros medicamentos en la misma vía de infusión.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tecentriq en monoterapia:

CPNM localmente avanzado o metastásico tratado en 2L

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas.

Tecentriq en tratamiento combinado

Para obtener información sobre el uso de Tecentriq en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado. Tecentriq debe administrarse antes que el tratamiento combinado en caso de que se administre en el mismo día.

CPNM no epidermoide tratado en 1L

Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino.

Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra mediante infusión intravenosa (i.v.), y el bevacizumab, el paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas durante cuatro o seis ciclos.

La fase de inducción va seguida de una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administra mediante infusión i.v., y el bevacizumab se administra cada 3 semanas.

Duración del tratamiento:

Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo adecuado entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas

En la tabla 1 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas:

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada	Grado 2 (ALT o AST >3x LSN o bilirrubinemia >1,5x LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4 (ALT o AST >5,0x LSN o bilirrubinemia >3x LSN)	Interrumpir definitivamente
Colitis inmunomediada	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente ¹ Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente
Hipotiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea
Hipertiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario
Insuficiencia suprarrenal inmunomediada	Sintomático	Suspender transitoriamente ¹
Hipofisitis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
Diabetes tipo 1 inmunomediada	Para la hiperglucemia de grado ≥ 3 (glucemia en ayunas >250 mg/dl)	Suspender transitoriamente ² Iniciar tratamiento con insulina
Meningoencefalitis inmunomediada, síndrome	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré		
Pancreatitis inmunomediada	Grado 2 o 3 Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado ≥ 3 ($>2,0$ LSN)	Suspender transitoriamente ¹
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Miositis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 (concentración de creatinina $>1,5$ - $3,0$ veces superior a la inicial o $>1,5$ - $3,0$ veces por encima del LSN)	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 (concentración de creatinina $>3,0$ veces superior a la inicial o $>3,0$ - $6,0$ veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina $>6,0$ veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento Se puede considerar el uso de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Exantema	Grado 3	Suspender transitoriamente

Acta No. 01 de 2023 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
	Grado 4	Interrumpir definitivamente

1 Debe iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse en los pacientes con una resolución completa o parcial (grado 0 o 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido los corticoides a ≤ 10 mg/día de prednisona oral o su equivalente.

2 El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a ≤ 10 mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de ≤ 10 mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años.

Uso en geriatría

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad.

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática o grave.

Tecentriq en monoterapia CPNM incipiente, CPNM metastásico tratado en 1L
Se seleccionará a los pacientes para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada

CPNM incipiente

Se debe tratar a los pacientes con Tecentriq durante 1 año, salvo en caso de progresión del cáncer o de toxicidad inaceptable

Adicionalmente, la Sala aclara el concepto emitido en el Acta 08 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.4.2.2 en el sentido de informar que las siguientes indicaciones no fueron evaluadas en dicha sesión:

Carcinoma pulmonar no microcítico incipiente

- Tecentriq en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante después de la resección y de la quimioterapia con un derivado del platino en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) cuyos tumores tengan expresión del PD-L1 en ≥ 1 % de las células tumorales (CT).

Cáncer pulmonar microcítico

- Tecentriq en combinación con carboplatino y etopósido está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar microcítico extendido (CPMExt).

Por tanto, deben ser retiradas del registro sanitario.

En la presente sesión se evaluó respuesta Auto No. 2022002604 correspondiente al Acta No. 03 de 2022, numeral 3.4.2.3., para la indicación “*Carcinoma pulmonar no microcítico incipiente*”, la cual se recomienda aprobar así:

Carcinoma pulmonar no microcítico incipiente

Tecentriq en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante después de una resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) con un alto riesgo de recurrencia cuyos tumores tienen expresión de PD-L1 en ≥ 50 % de las células tumorales (CT) y que no tienen EGFR mutante o ALK-positivo.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. URO-VAXOM ® CAPSULAS

Expediente : 1980347
Radicado : 20211247941
Fecha : 23/11/2021
Interesado : Om Pharma SA

Composición: Cada capsula contiene 6.0 mg de Lisado de Escherichia coli

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones:

Inmunoterapia.

Prevención de infecciones recurrentes en las vías urinarias inferiores. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas en las vías urinarias

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los componentes de Uro-Vaxom®

Precauciones y advertencias:

Uro-vaxom® podría causar reacciones de hipersensibilidad, tales como reacciones cutáneas, fiebre u ocurrencias de edema, en dicho caso, el tratamiento debería ser interrumpido ya que estas podrían constituir reacciones alérgicas.

Es probable que los tratamientos inmunosupresores reduzcan o bloqueen la eficacia del tratamiento con uro-vaxom®

La eficacia y la inocuidad de Uro-vaxom® no han sido establecidas en niños menores de 4 años

Reacciones adversas:

Los efectos adversos reportados son clasificados a continuación de acuerdo a su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10$, $\geq 1/100$), no común ($< 1/100$, $\geq 1/10000$), raro ($< 1/1000$, $\geq 1/10000$), muy raro (< 10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune:

No común: Hipersensibilidad

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Muy raro: Edema en la boca
Trastornos del sistema nervioso:
Común: Dolor de cabeza

Trastornos Gastrointestinales:

Común: Náuseas, Diarrea, intolerancia gástrica, dispepsia.
No común: Dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
No común: Erupción, prurito
No conocida: Alopecia

Trastornos Generales y alteraciones en el lugar de administración:

No común: Fiebre
No conocida: Edema periférico

Deberá interrumpirse el tratamiento si se presentan reacciones cutáneas o fiebre, pues podría tratarse de reacciones alérgicas

Interacciones:

Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación:
1 cápsula diaria en ayunas durante 3 meses consecutivos

Infecciones urinarias recurrentes en fase aguda:
1 cápsulas diaria en ayunas como adyuvante a las terapias antibacterianas usuales hasta la desaparición de los síntomas (pero al menos durante 10 días consecutivos)

Recomendaciones de dosificación específicas

Niños y adolescentes: La eficacia y la inocuidad de Uro-Vaxom® no han sido establecidas en niños menores de 4 años

Pacientes de edad avanzada: No se requiere ajuste de la dosis en base a la edad.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal: No hay datos específicos sobre la seguridad y eficacia de Uro-Vaxom® en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Por lo tanto, no puede haber ninguna recomendación de posología

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:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201007210

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. STELARA® 5 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20225634
Radicado : 20221066978
Fecha : 22/04/2022
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada mL de solución contiene 5 mg de Ustekinumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

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

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Mejorar la calidad de vida relacionada con la salud

en adultos con enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, quienes:

- 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

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

Precauciones y advertencias:

Infecciones

STELARA® es un inmunosupresor selectivo y puede 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 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

Acta No. 01 de 2023 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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®.

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 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®. Se debe tener precaución al considerar el uso concomitante de agentes inmunosupresores y STELARA® o al hacer la transición desde otros agentes biológicos.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

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 incluyendo 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 (incluyendo 1749 pacientes con Enfermedad de Crohn y 825 con colitis ulcerosa) con duración de la exposición a STELARA® presentada en la tabla 2.

Tabla 2: Exposición a largo plazo de STELARA® en estudios clínicos de fase 2 y fase 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 para el registro, incluyendo estudios para Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

^b Número de pacientes en otros estudios para el registro. Los datos de cuatro y cinco años no están disponibles para los estudios de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

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.



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

En la Tabla 3 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 estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy común ($\geq 1/10$)
Común (frecuente) ($\geq 1/100$, $<1/10$)
Poco común (poco frecuente) ($\geq 1/1000$, $<1/100$)
Rara ($\geq 1/10000$, $<1/1000$)

Tabla 3: 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 para todas las indicaciones incluyendo 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 placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos de pacientes de todos los estudios para el registro incluyendo Enfermedad de Crohn y 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 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

Acta No. 01 de 2023 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



graves en 930 pacientes-año de seguimiento) y 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con placebo (15 infecciones graves en 434 pacientes- año de seguimiento).

En los periodos controlados y no controlados de los estudios clínicos de todos los estudios para el registro incluyendo Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, que representan 11581 paciente-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 años; 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 todos los estudios clínicos para el registro, incluyendo los estudios de 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 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 placebo (2 pacientes en 433 pacientes-año de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos para el registro incluyendo los estudios de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, que representan 11561 pacientes-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; 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 de cáncer de piel no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes-año 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

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (3:1) es comparable con la tasa esperada en la población general.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos que soportan la formulación subcutánea de STELARA® se observó erupción y urticaria cada uno en < 1% de los pacientes.

Administración IV

En los estudios de inducción intravenosa de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, no se reportaron eventos de anafilaxis u otras reacciones graves a la infusión con ustekinumab. En estos estudios, el 2.2% de 785 pacientes tratados con placebo y el 1.9% de 790 pacientes tratados con la dosis recomendada de STELARA® ocurrieron durante o dentro de una hora de la infusión.

Inmunogenicidad

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. En los estudios de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, el 2.9 y 4.6% de pacientes, respectivamente, desarrollaron anticuerpos a ustekinumab cuando fueron tratados con ustekinumab durante aproximadamente 1 año. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos a ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el lugar de la inyección.

Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 6 mg/kg por vía intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitada por la dosis. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente por cualquier signo o síntoma de efectos o reacciones adversas y se debe instituir inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas en la Tabla 4 se clasifican por frecuencia* utilizando la siguiente convención:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco común: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$

Muy rara: $< 1/10000$, incluyendo reportes aislados

Tabla 4: Reportes posteriores a la comercialización

Acta No. 01 de 2023 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema inmune	Poco común: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, urticaria). Rara: Reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo anafilaxis y angioedema
Infecciones e infestaciones	Poco común: Infección del tracto respiratorio inferior
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común: Psoriasis pustular Rara: Psoriasis eritrodérmica, vasculitis por hipersensibilidad

* La frecuencia de las reacciones adversas posterior a la comercialización es derivada de las porciones controladas con placebo de 11 estudios clínicos si la reacción adversa se observó en esos estudios. De lo contrario, se estima que es inferior a una cierta frecuencia dada la exposición en los 11 estudios clínicos en los que no se observó la reacción adversa.

Interacciones

- No se han realizado estudios en humanos 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: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

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 (Tabla 1), seguido de dosificación subcutánea de 90 mg 8 semanas después y posteriormente cada 12 semanas (consultar STELARA® Solución inyectable).

Tabla 1: Dosificación inicial IV de STELARA®^a		
Peso corporal del paciente en el momento de la dosificación	Dosis	Número de viales de STELARA® 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Aproximadamente 6mg/kg

Acta No. 01 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Consideración general para la administración
Infusión intravenosa (Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)

STELARA® 130 mg en vial es solamente para infusión intravenosa. La infusión intravenosa de STELARA® debe ser administrada por profesionales de la salud calificados (Para la preparación, ver sección Instrucciones de uso, manejo y eliminación).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos con artritis psoriásica, Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

Ancianos

De los 6709 pacientes expuestos a STELARA®, un total de 353 tenían 65 años de edad o más (incluyendo 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 que 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 Coordinador del grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido en el Acta N° 14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.3.3.2., para el producto STELARA® en cuanto a requerir en:

- Seguridad y eficacia (Evaluación farmacológica)
- Calidad

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 14 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.3.3.2., en el sentido de requerir al interesado de que:

Las indicaciones para el producto de la referencia deben ser las siguiente:

Stelara está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o antagonistas de TNFalfa o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

STELARA está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

Adicionalmente, el interesado de incluir:

En posología

La terapia de mantenimiento no se recomienda para pacientes que no hayan tenido una respuesta adecuada a la terapia de inducción.

En precauciones y advertencia

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los ensayos clínicos se observaron reacciones relacionadas con la perfusión. Se han notificado reacciones graves relacionadas con la perfusión, incluidas reacciones anafilácticas a la perfusión, en la experiencia postcomercialización. Si se observa alguna reacción grave o potencialmente mortal, se debe instaurar un tratamiento adecuado y suspender la administración de ustekinumab.

Respiratoria

Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso postautorización 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. Si la infección ha sido descartada y el diagnóstico es confirmado, interrumpa ustekinumab e inicie el tratamiento adecuado.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

3.8.2. EVRYSDI

Expediente : 20197087
Radicado : 20211022968 /20211197126/
20211241056/20221086985/20221119137/20221119375
Fecha : 16/06/2022
Interesado : F. Hoffmann - La Roche Ltd.

Composición:

Cada frasco contiene 60 mg de Risdiplam

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones:

Risdiplam está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada: o tipo 1 o tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 25 años de edad No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.

Contraindicaciones:

Evrysdi está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al risdiplam o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

Toxicidad embriofetal: Se ha observado toxicidad embriofetal en estudios en animales. Se debe informar de los riesgos a los pacientes con capacidad de procrear, que deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis de Evrysdi en el caso de las mujeres y durante al menos 4 meses después de la última dosis de Evrysdi en el caso de los varones.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posibles efectos sobre la fecundidad masculina: Debido a los efectos reversibles de Evrysdi sobre la fecundidad masculina, según las observaciones realizadas en estudios en animales, los pacientes varones no deben donar esperma mientras reciban el tratamiento ni durante los 4 meses posteriores a la última dosis de Evrysdi.

Abuso y dependencia del fármaco: Evrysdi no tiene capacidad de causar abuso o dependencia.

Capacidad para conducir o utilizar maquinas: Evrysdi no influye en la capacidad para conducir y utilizar maquinas.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos:

Resumen del perfil de seguridad: El perfil de seguridad de Evrysdi se basa en tres ensayos clínicos: FIREFISH, SUNFISH y JEWELFISH.

El estudio FIREFISH es un estudio sin enmascaramiento, de dos partes, en el que se incluyó a 62 pacientes con AME de inicio infantil de 2,2-6,9 meses de edad. Cincuenta y cinco pacientes recibieron tratamiento con Evrysdi durante más de 12 meses (intervalo: 18 días-35 meses). Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos en pacientes con AME de inicio infantil que se presentan en la tabla 2 se basan en el análisis combinado de pacientes de las partes 1 y 2 del estudio FIREFISH. Las reacciones adversas se definen como aquellos eventos adversos que se producen en 25% de los pacientes y cuya asociación causal con Evrysdi es posible.

El estudio SUNFISH es un estudio de dos partes realizado en pacientes con AME de inicio tardío de 2-25 años de edad. Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de pacientes con AME de inicio tardío se incluyen en la tabla 3 se basan en la parte 2 del estudio SUNFISH. (n = 180), la porción aleatorizada, con enmascaramiento doble, comparativa con placebo y con una duración del seguimiento de al menos 12 meses. Las reacciones adversas se definen como aquellos eventos adversos que se producen en 25% de los pacientes tratados con Evrysdi que ocurrieron con una frecuencia 25% mayor o al menos con una frecuencia 2 veces mayor que en los pacientes del grupo comparativo con placebo y cuya asociación causal con Evrysdi es posible.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas en pacientes con Ame de inicio infantil observadas en el estudio FIREFISH (partes 1 y 2)

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Reacción adversa	Incidencia N = 62 n (%)	Número de eventos/ 100 años-paciente Exposición total en años-paciente: 87,9	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	10 (16,1)	13,7	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	17 (27,4)	23,9	Muy frecuente

* Incluye los términos de erupción, erupción maculopapulosa, eritema, dermatitis, dermatitis alérgica, erupción papulosa y foliculitis.

Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas en pacientes con AME de inicio tardío observadas en la parte 2 del estudio FIREFISH

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Reacción adversa	Evrysdi N = 120 n (%)	Placebo N = 60 n (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	20 (16,7)	5 (8,3)	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	20 (16,7)	1 (1,7)	Muy frecuente

* Incluye los términos de erupción, erupción maculopapulosa, eritema, dermatitis alérgica, erupción eritematosa, foliculitis, erupción papulosa.

Las reacciones adversas de diarrea y erupción se produjeron sin que hubiera un momento o un patrón clínico identificables y se resolvieron a pesar del tratamiento en curso con Evrysdi en pacientes con AME de inicio infantil y con AME de inicio tardío. Estos eventos no son indicativos del efecto sobre tejidos epiteliales observado en estudios en animales.

Perfil de seguridad en pacientes que han recibido anteriormente tratamiento para la AME

El perfil de seguridad de Evrysdi en el tratamiento de pacientes del estudio JEWELFISH que no habían recibido anteriormente tratamiento concuerda con el perfil de seguridad observado en pacientes con AME que no habían recibido anteriormente tratamiento y fueron tratados con Evrysdi en los estudios FIREFISH (partes 1 y 2) y SUNFISH (partes 1 y 2). En el estudio JEWELFISH, se incluyó a 76 pacientes tratados anteriormente con nusinersén y 14 pacientes tratados anteriormente con onasemnogén abeparvovec

Interacciones:

El risdiplam se metaboliza principalmente por la flavomonooxigenasa 1 y 3 (FMO1 y FMO3), y también por las enzimas del sistema del citocromo P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 y 3A7. El risdiplam no es un sustrato de la proteína de multirresistencia a fármacos 1 (MDR1) humana.

Acta No. 01 de 2023 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





- Efectos de otros medicamentos sobre Evrysdi:

La administración concomitante de itraconazol, un inhibidor potente de la CYP3A, en dosis de 200 mg dos veces al día, junto con una dosis única de 6 mg de risdiplam por vía oral, no mostro un efecto de trascendencia clínica en la farmacocinética del risdiplam (aumento del 11% del área bajo la curva de concentración en función del tiempo [ABC] y disminución del 9% de la concentración máxima [C_{máx}]). No es necesario ajustar la dosis cuando se administre Evrysdi junto con un inhibidor de la CYP3A. No se prevé que se produzcan interacciones farmacológicas a través de la vía de la FMO1 y la FMO3Ya.

- Efectos de Evrysdi sobre otros medicamentos:

In vitro, el risdiplam y su principal metabolito circulante, M1, no indujeron a las enzimas del CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 o 3A4. In vitro, el risdiplam y M1 no inhibían (inhibición reversible o dependiente del tiempo) a ninguna de las enzimas del CYP analizadas (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6), con la excepción de la CYP3A.

Evrysdi es un inhibidor débil de la CYP3A. En sujetos adultos sanos, la administración de Evrysdi una vez al día durante 2 semanas aumento ligeramente la exposición al midazolam, un sustrato marcador de la CYP3A (ABC: 11%; C_{máx}: 16%). No se considera que el grado de interacción sea de trascendencia clínica, por lo que no es necesario ajustar la dosis si se administran sustratos de la CYP3A. Según el modelo farmacocinético de base fisiológica (FCBF), se espera que la magnitud del efecto sea similar en los niños y en lactantes de incluso 2 meses de edad.

En estudios in vitro se ha demostrado que el risdiplam y su metabolito principal no son inhibidores importantes de la MDR1 humana, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, el OATP1B3 ni los transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT1 y OAT3). Sin embargo, el risdiplam y su metabolito son inhibidores in vitro del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) humano y de los transportadores de expulsión de toxinas y múltiples fármacos (MATE)1 y MATE2 K. A concentraciones terapéuticas del fármaco, no se prevé ninguna interacción con sustratos del OCT2. Según datos de estudios in vitro, Evrysdi puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que se eliminan a través de MATE1 o MATE2-K. Se desconoce la trascendencia clínica de la administración concomitante con sustratos de MATE1 o MATE2 K.

Vía de administración: Oral o enteral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La solución oral de Evrysdi debe reconstituirla un profesional sanitario antes de su dispensación.

Instrucciones generales

El tratamiento de la AME debe iniciarse en cuanto sea posible después del diagnóstico.

Evrysdi se toma por vía oral, una vez al día, aproximadamente a la misma hora todos los días, usando la jeringa para uso oral proporcionada.

La dosis única diaria de Evrysdi recomendada para los pacientes con AME se determina en función de la edad y del peso corporal (v. tabla 1).

Tabla 1: Esquema posológico por edad y peso corporal

<i>Edad y peso corporal</i>	<i>Dosis diaria recomendada</i>
De 2 meses a <2años	0,20 mg/kg
≥2años (<20kg)	0,25mg/kg
≥2años (≥20kg)	5mg

Las modificaciones de la dosis deben hacerse bajo la supervisión de un profesional sanitario. No se ha estudiado el tratamiento con una dosis diaria superior a 5mg. No se dispone de datos obtenidos en lactantes menores de 2 meses.

Método de administración

Para administrar la dosis diaria de Evrysdi se debe usar la jeringa para uso oral reutilizable que se proporciona. Antes de administrar la primera dosis, se recomienda que un profesional sanitario indique al paciente o al cuidador cómo se debe preparar la dosis diaria prescrita (v.4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

El paciente debe beber agua después de tomar Evrysdi para asegurarse de que ha tragado todo el medicamento. Si el paciente no puede tragar y tiene una sonda nasogástrica o de gastrostomía, se administrará Evrysdi a través de la sonda. Se debe purgar la sonda con agua después de administrar Evrysdi (v.4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

Dosis diferidas u omitidas

Evrysdi se toma por vía oral una vez al día, aproximadamente a la misma hora todos los días. Si se omite una dosis de Evrysdi, se debe administrar cuanto antes siempre que sea dentro de las 6 horas siguientes a la programada para la dosis. En caso contrario, se saltará

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la dosis omitida y al día siguiente se tomará la dosis siguiente a la hora habitualmente programada.

Si el paciente no traga toda la dosis o vomita después de tomar una dosis de Evrysdi, no se debe administrar otra dosis para compensar la dosis incompleta. Se esperará hasta el día siguiente para administrar la dosis siguiente a la hora habitualmente programada.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

Todavía no se han determinado la seguridad ni la eficacia de Evrysdi en pacientes pediátricos menores de 2 meses (v.3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia).

Uso en geriatría

La farmacocinética y la seguridad de Evrysdi se han evaluado en sujetos de hasta 69 años sin AME. Evrysdi no se ha estudiado en pacientes con AME mayores de 60 años (v.3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales y 2.5.5 Uso en geriatría).

Disfunción renal

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Evrysdi en pacientes con disfunción renal. No se prevé que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal (v.3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales y 2.5.6 Disfunción renal).

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Evrysdi no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática grave (v.3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales y 2.5.7 Disfunción hepática).

Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Un profesional sanitario debe reconstituir el polvo de Evrysdi para preparar la solución oral antes de dispensarla.

Preparación de Evrysdi, 60mg, polvo para solución oral; una vez diluido en 79 ml de agua para inyección proporciona 0,75mg/ml de la solución oral.

Se debe actuar con precaución al manipular el polvo para solución oral de Evrysdi (v.2.4 Advertencias y precauciones). Se evitarán la inhalación y el contacto directo del polvo seco o la solución reconstituida con la piel o las mucosas.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Se deben utilizar guantes desechables durante la reconstitución y al limpiar la superficie externa del frasco y el tapón, así como la superficie de trabajo después de la reconstitución. En caso de contacto, se debe lavar la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben enjuagarse con agua.

Selección de la jeringa para uso oral para la dosis diaria prescrita

Tabla 6. Selección de la jeringa para uso oral para la dosis diaria prescrita de Evrysdi

Presentación	Tamaño de la jeringa	Volumen de administración	Incrementos de la jeringa
0,75mg/ml (frasco de 100 ml)	6 ml	1,0-6,0 ml	0,1 ml
	12 ml	6,2-6,6 ml	0,2 ml

Para el cálculo del volumen de administración, se deben tener en cuenta los incrementos de la jeringa. Redondee el volumen de la dosis hasta el incremento más próximo marcado en la jeringa de administración oral seleccionada.

Los pacientes deben tomar Evrysdi inmediatamente después de extraerlo con la jeringa para uso oral. Si no se toma en un plazo máximo de 5 minutos, se debe desechar esta dosis y preparar una nueva.

Instrucciones de administración

Posología de la solución oral de Evrysdi (0,75mg/ml)

Consúltense en el apartado 2.1 Posología y forma de administración las instrucciones relativas al esquema posológico adecuado.

Para obtener instrucciones detalladas sobre la reconstitución y la administración, consúltense las instrucciones de uso.

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre Evrysdi y las jeringas para uso oral recomendadas.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de medicamentos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirarlos medicamentos por los desagües o a la basura doméstica.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Deben seguirse las normas locales de eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados.

Condición de venta: Venta con formula medica

Solicitud: El Coordinador del grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido en el Acta N° 15 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6., para el producto Evrysdi en cuanto a los siguientes puntos:

- Corregir la composición y la forma farmacéutica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 15 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.1.1.6., en el sentido de corregir que:

La composición para el producto de la referencia es “Cada frasco contiene 60 mg de Risdiplam” y la forma farmacéutica es “Polvo para reconstituir a solución oral”.

Por tanto, la Sala recomienda aprobar, con la siguiente información así:

Composición:

Cada frasco contiene 60 mg de Risdiplam

Forma farmacéutica: **Polvo para reconstituir a solución oral.**

Indicaciones:

Risdiplam está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada: o tipo 1 o tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 25 años de edad No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.

Contraindicaciones:

Evrysdi está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al risdiplam o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

Toxicidad embriofetal: Se ha observado toxicidad embriofetal en estudios en animales. Se debe informar de los riesgos a los pacientes con capacidad de procrear, que deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis de Evrysdi en el caso de las mujeres y durante al menos 4 meses después de la última dosis de Evrysdi en el caso de los varones.

Posibles efectos sobre la fecundidad masculina: Debido a los efectos reversibles de Evrysdi sobre la fecundidad masculina, según las observaciones realizadas en estudios en animales, los pacientes varones no deben donar esperma mientras reciban el tratamiento ni durante los 4 meses posteriores a la última dosis de Evrysdi.

Abuso y dependencia del fármaco: Evrysdi no tiene capacidad de causar abuso o dependencia.

Capacidad para conducir o utilizar maquinas: Evrysdi no influye en la capacidad para conducir y utilizar maquinas.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos:

Resumen del perfil de seguridad: El perfil de seguridad de Evrysdi se basa en tres ensayos clínicos: FIREFISH, SUNFISH y JEWELFISH.

El estudio FIREFISH es un estudio sin enmascaramiento, de dos partes, en el que se incluyó a 62 pacientes con AME de inicio infantil de 2,2-6,9 meses de edad. Cincuenta y cinco pacientes recibieron tratamiento con Evrysdi durante más de 12 meses (intervalo: 18 días-35 meses). Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos en pacientes con AME de inicio infantil que se presentan en la tabla 2 se basan en el análisis combinado de pacientes de las partes 1 y 2 del estudio FIREFISH. Las reacciones adversas se definen como aquellos eventos adversos que se producen en 25% de los pacientes y cuya asociación causal con Evrysdi es posible.

El estudio SUNFISH es un estudio de dos partes realizado en pacientes con AME de inicio tardío de 2-25 años de edad. Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de pacientes con AME de inicio tardío se incluyen en la tabla 3 se basan en la parte 2 del estudio SUNFISH. (n = 180), la porción aleatorizada, con enmascaramiento doble, comparativa con placebo y con una duración del seguimiento de al menos 12 meses. Las reacciones adversas se definen como aquellos eventos adversos que se producen en 25% de los pacientes tratados con Evrysdi que ocurrieron con una frecuencia 25% mayor o al menos con una frecuencia

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



2 veces mayor que en los pacientes del grupo comparativo con placebo y cuya asociación causal con Evrysdi es posible.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas en pacientes con Ame de inicio infantil observadas en el estudio FIREFISH (partes 1 y 2)

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Reacción adversa	Incidencia N = 62 n (%)	Número de eventos/ 100 años-paciente Exposición total en años-paciente: 87,9	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	10 (16,1)	13,7	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	17 (27,4)	23,9	Muy frecuente

* Incluye los términos de erupción, erupción maculopapulosa, eritema, dermatitis, dermatitis alérgica, erupción papulosa y foliculitis.

Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas en pacientes con AME de inicio tardío observadas en la parte 2 del estudio FIREFISH

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Reacción adversa	Evrysdi N = 120 n (%)	Placebo N = 60 n (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	20 (16,7)	5 (8,3)	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	20 (16,7)	1 (1,7)	Muy frecuente

* Incluye los términos de erupción, erupción maculopapulosa, eritema, dermatitis alérgica, erupción eritematosa, foliculitis, erupción papulosa.

Las reacciones adversas de diarrea y erupción se produjeron sin que hubiera un momento o un patrón clínico identificables y se resolvieron a pesar del tratamiento en curso con Evrysdi en pacientes con AME de inicio infantil y con AME de inicio tardío. Estos eventos no son indicativos del efecto sobre tejidos epiteliales observado en estudios en animales.

Perfil de seguridad en pacientes que han recibido anteriormente tratamiento para la AME

El perfil de seguridad de Evrysdi en el tratamiento de pacientes del estudio JEWELFISH que no habían recibido anteriormente tratamiento concuerda con el perfil de seguridad observado en pacientes con AME que no habían recibido anteriormente tratamiento y fueron tratados con Evrysdi en los estudios FIREFISH (partes 1 y 2) y SUNFISH (partes 1 y 2). En el estudio JEWELFISH, se incluyó a 76 pacientes tratados

Acta No. 01 de 2023 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



anteriormente con nusinersén y 14 pacientes tratados anteriormente con onasemnógen abeparvovec

Interacciones:

El risdiplam se metaboliza principalmente por la flavomonooxigenasa 1 y 3 (FMO1 y FMO3), y también por las enzimas del sistema del citocromo P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 y 3A7. El risdiplam no es un sustrato de la proteína de multirresistencia a fármacos 1 (MDR1) humana.

- Efectos de otros medicamentos sobre Evrysdi:

La administración concomitante de itraconazol, un inhibidor potente de la CYP3A, en dosis de 200 mg dos veces al día, junto con una dosis única de 6 mg de risdiplam por vía oral, no mostro un efecto de trascendencia clínica en la farmacocinética del risdiplam (aumento del 11% del área bajo la curva de concentración en función del tiempo [ABC] y disminución del 9% de la concentración máxima [C_{máx}]). No es necesario ajustar la dosis cuando se administre Evrysdi junto con un inhibidor de la CYP3A. No se prevé que se produzcan interacciones farmacológicas a través de la vía de la FMO1 y la FMO3Ya.

- Efectos de Evrysdi sobre otros medicamentos:

In vitro, el risdiplam y su principal metabolito circulante, M1, no indujeron a las enzimas del CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 o 3A4. In vitro, el risdiplam y M1 no inhibían (inhibición reversible o dependiente del tiempo) a ninguna de las enzimas del CYP analizadas (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6), con la excepción de la CYP3A.

Evrysdi es un inhibidor débil de la CYP3A. En sujetos adultos sanos, la administración de Evrysdi una vez al día durante 2 semanas aumento ligeramente la exposición al midazolam, un sustrato marcador de la CYP3A (ABC: 11%; C_{máx}: 16%). No se considera que el grado de interacción sea de trascendencia clínica, por lo que no es necesario ajustar la dosis si se administran sustratos de la CYP3A. Según el modelo farmacocinético de base fisiológica (FCBF), se espera que la magnitud del efecto sea similar en los niños y en lactantes de incluso 2 meses de edad.

En estudios in vitro se ha demostrado que el risdiplam y su metabolito principal no son inhibidores importantes de la MDR1 humana, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, el OATP1B3 ni los transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT1 y OAT3). Sin embargo, el risdiplam y su metabolito son inhibidores in vitro del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) humano y de los transportadores de expulsión de toxinas y múltiples fármacos (MATE)1 y MATE2 K. A concentraciones terapéuticas del fármaco, no se prevé ninguna interacción con sustratos del OCT2. Según datos de estudios in vitro, Evrysdi puede aumentar las

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



concentraciones plasmáticas de fármacos que se eliminan a través de MATE1 o MATE2-K. Se desconoce la trascendencia clínica de la administración concomitante con sustratos de MATE1 o MATE2 K.

Vía de administración: Oral o enteral
Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

La solución oral de Evrysdi debe reconstituirla un profesional sanitario antes de su dispensación.

Instrucciones generales

El tratamiento de la AME debe iniciarse en cuanto sea posible después del diagnóstico.

Evrysdi se toma por vía oral, una vez al día, aproximadamente a la misma hora todos los días, usando la jeringa para uso oral proporcionada.

La dosis única diaria de Evrysdi recomendada para los pacientes con AME se determina en función de la edad y del peso corporal (v. tabla 1).

Tabla 1: Esquema posológico por edad y peso corporal

<i>Edad y peso corporal</i>	<i>Dosis diaria recomendada</i>
De 2 meses a <2años	0,20 mg/kg
≥2años (<20kg)	0,25mg/kg
≥2años (≥20kg)	5mg

Las modificaciones de la dosis deben hacerse bajo la supervisión de un profesional sanitario. No se ha estudiado el tratamiento con una dosis diaria superior a 5mg. No se dispone de datos obtenidos en lactantes menores de 2 meses.

Método de administración

Para administrar la dosis diaria de Evrysdi se debe usar la jeringa para uso oral reutilizable que se proporciona. Antes de administrar la primera dosis, se recomienda que un profesional sanitario indique al paciente o al cuidador cómo se debe preparar la dosis diaria prescrita (v.4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El paciente debe beber agua después de tomar Evrysdi para asegurarse de que ha tragado todo el medicamento. Si el paciente no puede tragar y tiene una sonda nasogástrica o de gastrostomía, se administrará Evrysdi a través de la sonda. Se debe purgar la sonda con agua después de administrar Evrysdi (v.4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

Dosis diferidas u omitidas

Evrysdi se toma por vía oral una vez al día, aproximadamente a la misma hora todos los días. Si se omite una dosis de Evrysdi, se debe administrar cuanto antes siempre que sea dentro de las 6 horas siguientes a la programada para la dosis. En caso contrario, se saltará la dosis omitida y al día siguiente se tomará la dosis siguiente a la hora habitualmente programada.

Si el paciente no traga toda la dosis o vomita después de tomar una dosis de Evrysdi, no se debe administrar otra dosis para compensar la dosis incompleta. Se esperará hasta el día siguiente para administrar la dosis siguiente a la hora habitualmente programada.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

Todavía no se han determinado la seguridad ni la eficacia de Evrysdi en pacientes pediátricos menores de 2 meses (v.3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia).

Uso en geriatría

La farmacocinética y la seguridad de Evrysdi se han evaluado en sujetos de hasta 69 años sin AME. Evrysdi no se ha estudiado en pacientes con AME mayores de 60 años (v.3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales y 2.5.5 Uso en geriatría).

Disfunción renal

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Evrysdi en pacientes con disfunción renal. No se prevé que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal (v.3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales y 2.5.6 Disfunción renal).

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Evrysdi no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática grave (v.3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales y 2.5.7 Disfunción hepática).

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Un profesional sanitario debe reconstituir el polvo de Evrysdi para preparar la solución oral antes de dispensarla.

Preparación de Evrysdi, 60mg, polvo para solución oral; una vez diluido en 79 ml de agua para inyección proporciona 0,75mg/ml de la solución oral.

Se debe actuar con precaución al manipular el polvo para solución oral de Evrysdi (v.2.4 Advertencias y precauciones). Se evitarán la inhalación y el contacto directo del polvo seco o la solución reconstituida con la piel o las mucosas.

Se deben utilizar guantes desechables durante la reconstitución y al limpiar la superficie externa del frasco y el tapón, así como la superficie de trabajo después de la reconstitución. En caso de contacto, se debe lavar la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben enjuagarse con agua.

Selección de la jeringa para uso oral para la dosis diaria prescrita

Tabla 6. Selección de la jeringa para uso oral para la dosis diaria prescrita de Evrysdi

Presentación	Tamaño de la jeringa	Volumen de administración	Incrementos de la jeringa
0,75mg/ml (frasco de 100 ml)	6 ml	1,0-6,0 ml	0,1 ml
	12 ml	6,2-6,6 ml	0,2 ml

Para el cálculo del volumen de administración, se deben tener en cuenta los incrementos de la jeringa. Redondee el volumen de la dosis hasta el incremento más próximo marcado en la jeringa de administración oral seleccionada.

Los pacientes deben tomar Evrysdi inmediatamente después de extraerlo con la jeringa para uso oral. Si no se toma en un plazo máximo de 5 minutos, se debe desechar esta dosis y preparar una nueva.

Instrucciones de administración

Posología de la solución oral de Evrysdi (0,75mg/ml)

Consúltense en el apartado 2.1 Posología y forma de administración las instrucciones relativas al esquema posológico adecuado.

Para obtener instrucciones detalladas sobre la reconstitución y la administración, consúltense las instrucciones de uso.



Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre Evrysdi y las jeringas para uso oral recomendadas.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de medicamentos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirarlos medicamentos por los desagües o a la basura doméstica.

Deben seguirse las normas locales de eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados.

Condición de venta: Venta con formula medica

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N200 se aceptan únicamente para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q.

Adicionalmente, la información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la información para prescribir y demás documentos que formen parte del producto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.1 del producto EVRYSDI se considera que:

Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Finalmente, la Sala recomienda declarar el principio activo Risdiplam como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002. Por lo tanto, recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.8.3. BRONCHO VAXOM CAPSULAS

Expediente : 5581
Radicado : 20201157170 / 20211191348 / 20221201122
Fecha : 06/09/2022
Interesado : Química Suiza Colombia S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar del concepto emitido en el Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.1., en el sentido de corregir en el ítem de reacciones adversas el siguiente punto "*muy raro*":

"...muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000, \geq 1/10\ 000$), *muy raro* ($< 1/10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara del concepto emitido en el Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.1., en el sentido de corregir el ítem de reacciones adversas el cual debe quedar así:

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000, \geq 1/10\ 000$), muy raro ($< 1/10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos.

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, dolor abdominal.

No común: náuseas, vómitos.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: sarpullido.

No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No común: fatiga, edema periférico.

Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.

En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

3.8.4. BRONCHO VAXOM NIÑOS

Expediente : 24275

Radicado : 20201157838 / 20211191418 / 20221198241

Fecha : 02/09/2022

Interesado : Química Suiza Colombia S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar del concepto emitido en el Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.2., en el sentido de corregir en el ítem de reacciones adversas el siguiente punto “*muy raro*”:

“...muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000, \geq 1/10\ 000$), *muy raro* ($< 1/10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara del concepto emitido en el Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.2., en el sentido de corregir el ítem de reacciones adversas el cual debe quedar así:

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000, \geq 1/10\ 000$), muy raro ($< 1/10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos.

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, dolor abdominal.

No común: náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: sarpullido.

No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No común: fatiga, edema periférico.

Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.

En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

3.8.5. BRONCHO VAXOM NIÑOS SOBRES

Expediente : 19942558

Radicado : 20201157118 / 20211190926 / 20221203817

Fecha : 09/09/2022

Interesado : Química Suiza Colombia S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar del concepto emitido en el Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.3., en el sentido de corregir en el ítem de reacciones adversas el siguiente punto “*muy raro*”:

“...muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000, \geq 1/10\ 000$), *muy raro* ($< 1/10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara del concepto emitido en el Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.3., en el sentido de corregir el ítem de reacciones adversas el cual debe quedar así:

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000, \geq 1/10\ 000$), muy raro ($< 1/10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos.

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, dolor abdominal.

No común: náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: sarpullido.

No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No común: fatiga, edema periférico.

Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.

En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

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

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos (E)
Presidente SEMNNIMB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Sesión Virtual

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29