

| | |
|---|-----|
| Contenido | |
| ACTA No. 04 DE 2025 Tercera parte..... | 2 |
| ORDEN DEL DÍA..... | 2 |
| 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM..... | 2 |
| 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS | 3 |
| 3.1.1. Medicamentos de síntesis | 3 |
| 3.1.1.1 TAVALISSE® 100MG..... | 3 |
| 3.1.1.2. TAVALISSE® 150MG..... | 7 |
| 3.1.1.3. VONESTREL® RUCAPARIB 200 MG TABLETA RECUBIERTA..... | 10 |
| 3.1.1.4. VONESTREL® 300 MG..... | 16 |
| 3.1.1.5. BRUKINSA® ZANUBRUTINIB 80MG CAPSULAS..... | 21 |
| 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES | 45 |
| 3.4.1. Medicamentos de síntesis..... | 45 |
| 3.4.1.1. FORXIGA® 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 45 |
| 3.4.1.2. REAMPLA® 75 MG TABLETAS RECUBIERTAS | 48 |
| 3.4.1.3. REAMPLA® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS | 60 |
| 3.4.1.4. REAMPLA® 125 MG TABLETAS RECUBIERTAS | 71 |
| 3.4.1.5. LOTESOF® UNGÜENTO OFTÁLMICO ESTERIL | 83 |
| 3.4.1.6. VENCLEXTA® 10 MG TABLETA RECUBIERTA..... | 90 |
| 3.4.2. Medicamentos biológicos..... | 113 |
| 3.4.2.1. OPDIVO® 40MG/4ML | 113 |
| 3.4.2.2. OPDIVO® 100MG/10ML | 193 |
| 3.4.2.3. KEYTRUDA® 100 MG..... | 272 |
| 3.4.2.4. IMFINZI® 50 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN | 300 |
| 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS | 303 |
| 3.5.1. VARIVAX® VACUNA DE VIRUS ATENUADOS VIVOS DE VARICELA..... | 303 |
| 3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS | 309 |
| 3.6.1. INTRATECT® X 100 ML | 309 |
| 3.6.2. INTRATECT® X 50 ML | 321 |
| 3.6.3. FRAGMIN 7500 UI ANTI-XA/ 0.3 ML SOLUCION INYECTABLE | 334 |
| 3.6.4. FRAGMIN® 10000 UI ANTI FACTOR - XA / 0,4 ML SOLUCION INYECTABLE ... | 347 |
| 3.6.5. EPOYET 1000..... | 360 |
| 3.6.6. ROTATEQ® VACUNA ORAL PENTAVALENTE CONTRA ROTAVIRUS..... | 371 |
| 3.6.7. HAEMATE - P1000 U.I..... | 379 |
| 3.9. UNIRS | 390 |
| 3.9.1. Fluorouracilo..... | 390 |

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 04 DE 2025 Tercera parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 03, 04, 07, 08, 09, 10 Y 11 DE ABRIL DE 2025

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.9. UNIRS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

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
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Danaida Erika Sandoval Peña
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco
Dra. Sandra María Montoya Escobar

2

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 TAVALISSE® 100MG

Expediente : 20260647
Radicado : 20231212222
Fecha : 10/08/2023
Interesado : BIOTOSCANA FARMA S.A.

Composición: Fostamatinib 100mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

TAVALISSE está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con trombocitopenia inmune crónica (PTI) que han tenido una respuesta insuficiente a un tratamiento previo.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 01 basado en USPI noviembre 2020. allegados mediante radicado 20231212222
- IPP versión 01 basado en USPI noviembre 2020. allegados mediante radicado 20231212222

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el Radicado 20231212222 referente al producto Tavalisse®, principio activo fostamatinib tableta recubierta de 100 mg, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la aprobación de la evaluación farmacológica con la

3

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

indicación “*para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con trombocitopenia inmune crónica (ITP) que han tenido una respuesta insuficiente a un tratamiento previo*”. Igualmente solicita aprobación de declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, inserto e información para prescribir, ambas con versión 01 basado en USPI noviembre 2020, allegados mediante Radicado 20231212222.

Como soporte preclínico, presenta estudios de farmacodinamia primaria y secundaria, farmacocinética, seguridad y toxicidad en modelos animales. Se observaron hallazgos de seguridad, como hipocelularidad moderada de la médula ósea en fémur y esternón, condrodistrofia de la cabeza femoral, displasia de la placa de crecimiento y de la articulación femorotibial a dosis de 30-60 mg/kg/día, así como un aumento de folículos ováricos degenerados o necróticos en todas las dosis. En ratas hembra, las dosis altas de fostamatinib redujeron ligeramente la tasa de preñez y aumentaron la toxicidad del desarrollo, manifestada por retraso en el crecimiento y malformaciones urogenitales y esqueléticas. Además, se identificaron riesgos como el incremento de la presión arterial y de las enzimas hepáticas.

Dentro del soporte clínico, presenta múltiples estudios de farmacología clínica que evaluaron farmacocinética, farmacodinamia, seguridad, tolerabilidad, biodisponibilidad, efectos en el intervalo QTc, interacciones farmacológicas con estatinas, pioglitazona, rifampicina, ketoconazol, y en poblaciones especiales con daño renal, insuficiencia hepática y artritis reumatoide.

Asimismo, incluye los resultados de seguridad de los estudios fase II y III realizados para el tratamiento de artritis reumatoide y para el programa de oncología (linfoma y tumores sólidos), sin describir los resultados de eficacia y seguridad.

Con respecto al tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune refractaria en adultos, presenta estudio piloto de fase II, abierto, de eficacia y seguridad con dosis ascendentes de R935788 para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune refractaria en adultos. R788 fue bien tolerado, con efectos secundarios que incluyeron hipertensión arterial, diarrea y elevación de aspartato aminotransferasa (AST). Las limitaciones del estudio impidieron sacar conclusiones definitivas sobre la eficacia de R788 en esta población. No se pudieron realizar análisis farmacocinéticos ni farmacodinámicos debido al tamaño limitado de la muestra.

El estudio fase III (C-935788-047/NCT02076399) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de fostamatinib en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (PTI) crónica/persistente. Se incluyeron 76 sujetos mayores de 18 años con un recuento plaquetario inferior a 30,000/ μ L, quienes habían recibido previamente al menos un tratamiento estándar para la PTI, como corticosteroides, agonistas del receptor de trombopoyetina o inmunoglobulina intravenosa. En términos de eficacia, el 17.6% de los pacientes tratados con fostamatinib lograron una respuesta plaquetaria estable, definida como un recuento de plaquetas \geq 50,000/ μ L en al menos 4 de 6 visitas entre las semanas 14 y 24, en comparación con 0%

en el grupo placebo ($p=0.0261$). Además, en la semana 12, el 21.6% de los pacientes tratados con fostamatinib alcanzaron este umbral, mientras que en la semana 24, la proporción fue del 15.7%, frente al 0% en ambos casos en el grupo placebo. En las escalas de sangrado, el puntaje promedio IBLS fue similar en ambos grupos (0.13 en fostamatinib vs. 0.14 en placebo), mientras que, en la escala de la OMS, el grupo de fostamatinib presentó un promedio de 0.61 frente a 0.46 en el grupo placebo. En cuanto a la seguridad, el 96.1% de los pacientes en el grupo de fostamatinib experimentó eventos adversos, en comparación con el 76.0% en el grupo placebo. Los efectos adversos más comunes en fostamatinib incluyeron diarrea, náuseas, hipertensión, aumento de ALT y AST, fatiga, infecciones respiratorias, disgeusia, erupción cutánea, dolor abdominal, flatulencia, infección urinaria y contusión. Los eventos adversos graves ocurrieron en 15.7% de los pacientes con fostamatinib y en 20.0% de los tratados con placebo, sin casos de sangrado en los respondedores a fostamatinib, pero presentes en los no respondedores (2/42) y en el grupo placebo (3/25). El uso de fostamatinib también estuvo asociado con un mayor número de interrupciones de dosis (31.4% vs. 16.0%), reducción de dosis (9.8% vs. 4.0%) y retiros del tratamiento (15.7% vs. 8.0%) en comparación con placebo. Dentro de los eventos adversos severos más relevantes en el grupo de fostamatinib, se reportaron neutropenia febril, trombocitopenia, neumonía, síncope, disnea, hipertensión y dolor torácico.

El estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (C-935788-048/NCT02076412) evaluó la eficacia y seguridad de fostamatinib en pacientes con trombocitopenia inmune crónica persistente. Su metodología fue similar a la de estudios previos, con 74 pacientes en total, de los cuales 50 recibieron fostamatinib y 24 placebo. El criterio de eficacia primaria de respuesta plaquetaria estable se alcanzó en 18.0% (9/50) de los sujetos en el grupo de fostamatinib y en 4.2% (1/24) en el grupo placebo. Sin embargo, la diferencia entre las proporciones no fue estadísticamente significativa ($p=0.1519$; diferencia: 13.8%; IC 95%: 0.5%, 27.1%). En los desenlaces secundarios, se observó que en la semana 12, el 24.0% de los sujetos en el grupo de fostamatinib (12/50) alcanzó un recuento de plaquetas $\geq 50,000/\mu\text{L}$, en comparación con el 12.5% (3/24) en el grupo placebo (IC 95% para la diferencia de proporciones: -6.3%, 29.3%). Para la semana 24, el 16.0% (8/50) en el grupo de fostamatinib alcanzó este umbral, mientras que en el grupo placebo solo lo logró el 4.2% (1/24) (IC 95% para la diferencia de proporciones: -1.1%, 24.8%). En las escalas de sangrado, el puntaje promedio en la escala IBLS fue de 0.04 en fostamatinib y 0.06 en placebo (IC 95% para la diferencia de medias: -0.05, 0.02). En la escala de sangrado de la OMS, los valores fueron 0.26 en fostamatinib y 0.38 en placebo (IC 95% para la diferencia de medias: -0.32, 0.09). Los eventos adversos observados fueron consistentes con estudios previos, incluyendo neutropenia, elevación de transaminasas (ALT y AST), hipertensión, infecciones y diarrea.

Estudio fase III abierto de extensión en curso (C-935788-049/NCT02077192) para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de fostamatinib en trombocitopenia inmune crónica persistente. Se incluyeron pacientes que completaron 24 semanas en estudios previos (C788-047/C788-048). De 150 sujetos, 124 fueron evaluados, y 123 inscritos (44 del grupo placebo y 79 de fostamatinib). El 49.6% (61/123) abandonó el estudio, principalmente por

falta de respuesta plaquetaria (27.6%). Al corte de datos interino de 2 años, 62 sujetos seguían en el estudio. En este corte no presenta datos de respondedores estables a largo plazo no se realizó en este informe interino, pero se evaluó la durabilidad de la respuesta. En el análisis de respondedores estables en el cruce desde placebo, 9 sujetos (22%) lograron respuesta con fostamatinib, mostrando una diferencia estadísticamente significativa respecto a placebo ($p=0.0078$). En cuanto a seguridad, 72.4% de los sujetos presentó eventos adversos (EAs), los más comunes fueron diarrea, epistaxis, petequias e hipertensión. Eventos adversos graves (17.1%) incluyeron sangrados en 9 sujetos, principalmente en no respondedores. Un sujeto falleció por sepsis.

Con base en la información analizada, la Sala considera que los resultados de los estudios C-935788-047/NCT02076399 y C-935788-048/NCT02076412 presentan contradicciones en la evaluación del criterio de eficacia primaria "respuesta plaquetaria estable". Mientras que un estudio muestra un resultado aparentemente favorable, el otro, a pesar de seguir una metodología similar, no obtuvo el mismo desenlace. Asimismo, resulta llamativo que el desenlace secundario del riesgo de sangrado, medido mediante las escalas IBLS (Immune Thrombocytopenia Bleeding Scale) y OMS, tampoco haya mostrado resultados favorables para fostamatinib en comparación con placebo. Por otro lado, en el estudio de extensión a 2 años, se observa una alta tasa de abandono del tratamiento (49.6%) y una falta de respuesta plaquetaria en el 27.6% de los pacientes, sin que se reporten datos sobre la eficacia a largo plazo.

Por lo anterior, se requiere al interesado para que allegue:

1. Estudios clínicos adicionales que permitan esclarecer el balance beneficio/riesgo del tratamiento con fostamatinib en pacientes adultos con trombocitopenia inmune crónica (PTI) refractaria.
2. Justificación del beneficio clínico de fostamatinib, considerando que los riesgos de sangrado, medidos por la escala IBLS (Immune Thrombocytopenia Bleeding Scale) y la escala de sangrado de la OMS, no muestran diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo.
3. Datos de eficacia a largo plazo, incluyendo análisis de la durabilidad de la respuesta plaquetaria en los estudios de extensión.
4. Evaluación comparativa con otros tratamientos disponibles, incluidos los agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO), especificando si fostamatinib aporta ventajas significativas en términos de eficacia, seguridad o tolerabilidad.
5. Información sobre la calidad de vida de los pacientes tratados con fostamatinib, en comparación con placebo u otras terapias estándar.
6. Información relacionada con la eficacia de fostamatinib para disminuir la terapia de rescate.

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

3.1.1.2. TAVALISSE® 150MG

Expediente : 20260660
Radicado : 20231212419
Fecha : 10/08/2023
Interesado : BIOTOSCANA FARMA S.A.

Composición: Fostamatinib 150mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

TAVALISSE está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con trombocitopenia inmune crónica (PTI) que han tenido una respuesta insuficiente a un tratamiento previo.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 01 basado en USPI noviembre 2020. allegados mediante radicado 20231212419
- IPP versión 01 basado en USPI noviembre 2020. allegados mediante radicado 20231212419

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el Radicado 20231212419 referente al producto Tavalisse®, principio activo fostamatinib tableta recubierta de 150 mg, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la aprobación de la evaluación farmacológica con la indicación *“para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con trombocitopenia inmune crónica (ITP) que han tenido una respuesta insuficiente a un tratamiento previo”*. Igualmente solicita aprobación de declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, inserto e información para prescribir, ambas con versión 01 basado en USPI noviembre 2020, allegados mediante Radicado 20231212419.

Como soporte preclínico, presenta estudios de farmacodinamia primaria y secundaria, farmacocinética, seguridad y toxicidad en modelos animales. Se observaron hallazgos de

7

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

seguridad, como hipocelularidad moderada de la médula ósea en fémur y esternón, condrodistrofia de la cabeza femoral, displasia de la placa de crecimiento y de la articulación femorotibial a dosis de 30-60 mg/kg/día, así como un aumento de folículos ováricos degenerados o necróticos en todas las dosis. En ratas hembra, las dosis altas de fostamatinib redujeron ligeramente la tasa de preñez y aumentaron la toxicidad del desarrollo, manifestada por retraso en el crecimiento y malformaciones urogenitales y esqueléticas. Además, se identificaron riesgos como el incremento de la presión arterial y de las enzimas hepáticas.

Dentro del soporte clínico, presenta múltiples estudios de farmacología clínica que evaluaron farmacocinética, farmacodinamia, seguridad, tolerabilidad, biodisponibilidad, efectos en el intervalo QTc, interacciones farmacológicas con estatinas, pioglitazona, rifampicina, ketoconazol, y en poblaciones especiales con daño renal, insuficiencia hepática y artritis reumatoide.

Asimismo, incluye los resultados de seguridad de los estudios fase II y III realizados para el tratamiento de artritis reumatoide y para el programa de oncología (linfoma y tumores sólidos), sin describir los resultados de eficacia y seguridad.

Con respecto al tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune refractaria en adultos, presenta estudio piloto de fase II, abierto, de eficacia y seguridad con dosis ascendentes de R935788 para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune refractaria en adultos. R788 fue bien tolerado, con efectos secundarios que incluyeron hipertensión arterial, diarrea y elevación de aspartato aminotransferasa (AST). Las limitaciones del estudio impidieron sacar conclusiones definitivas sobre la eficacia de R788 en esta población. No se pudieron realizar análisis farmacocinéticos ni farmacodinámicos debido al tamaño limitado de la muestra.

El estudio fase III (C-935788-047/NCT02076399) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de fostamatinib en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (PTI) crónica/persistente. Se incluyeron 76 sujetos mayores de 18 años con un recuento plaquetario inferior a 30,000/ μ L, quienes habían recibido previamente al menos un tratamiento estándar para la PTI, como corticosteroides, agonistas del receptor de trombopoyetina o inmunoglobulina intravenosa. En términos de eficacia, el 17.6% de los pacientes tratados con fostamatinib lograron una respuesta plaquetaria estable, definida como un recuento de plaquetas \geq 50,000/ μ L en al menos 4 de 6 visitas entre las semanas 14 y 24, en comparación con 0% en el grupo placebo ($p=0.0261$). Además, en la semana 12, el 21.6% de los pacientes tratados con fostamatinib alcanzaron este umbral, mientras que en la semana 24, la proporción fue del 15.7%, frente al 0% en ambos casos en el grupo placebo. En las escalas de sangrado, el puntaje promedio IBLS fue similar en ambos grupos (0.13 en fostamatinib vs. 0.14 en placebo), mientras que, en la escala de la OMS, el grupo de fostamatinib presentó un promedio de 0.61 frente a 0.46 en el grupo placebo. En cuanto a la seguridad, el 96.1% de los pacientes en el grupo de fostamatinib experimentó eventos adversos, en comparación con el 76.0% en el grupo placebo. Los efectos adversos más comunes en fostamatinib incluyeron diarrea, náuseas, hipertensión, aumento de ALT y AST, fatiga,

infecciones respiratorias, disgeusia, erupción cutánea, dolor abdominal, flatulencia, infección urinaria y contusión. Los eventos adversos graves ocurrieron en 15.7% de los pacientes con fostamatinib y en 20.0% de los tratados con placebo, sin casos de sangrado en los respondedores a fostamatinib, pero presentes en los no respondedores (2/42) y en el grupo placebo (3/25). El uso de fostamatinib también estuvo asociado con un mayor número de interrupciones de dosis (31.4% vs. 16.0%), reducción de dosis (9.8% vs. 4.0%) y retiros del tratamiento (15.7% vs. 8.0%) en comparación con placebo. Dentro de los eventos adversos severos más relevantes en el grupo de fostamatinib, se reportaron neutropenia febril, trombocitopenia, neumonía, síncope, disnea, hipertensión y dolor torácico.

El estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (C-935788-048/NCT02076412) evaluó la eficacia y seguridad de fostamatinib en pacientes con trombocitopenia inmune crónica persistente. Su metodología fue similar a la de estudios previos, con 74 pacientes en total, de los cuales 50 recibieron fostamatinib y 24 placebo. El criterio de eficacia primaria de respuesta plaquetaria estable se alcanzó en 18.0% (9/50) de los sujetos en el grupo de fostamatinib y en 4.2% (1/24) en el grupo placebo. Sin embargo, la diferencia entre las proporciones no fue estadísticamente significativa ($p=0.1519$; diferencia: 13.8%; IC 95%: 0.5%, 27.1%). En los desenlaces secundarios, se observó que en la semana 12, el 24.0% de los sujetos en el grupo de fostamatinib (12/50) alcanzó un recuento de plaquetas $\geq 50,000/\mu\text{L}$, en comparación con el 12.5% (3/24) en el grupo placebo (IC 95% para la diferencia de proporciones: -6.3%, 29.3%). Para la semana 24, el 16.0% (8/50) en el grupo de fostamatinib alcanzó este umbral, mientras que en el grupo placebo solo lo logró el 4.2% (1/24) (IC 95% para la diferencia de proporciones: -1.1%, 24.8%). En las escalas de sangrado, el puntaje promedio en la escala IBLS fue de 0.04 en fostamatinib y 0.06 en placebo (IC 95% para la diferencia de medias: -0.05, 0.02). En la escala de sangrado de la OMS, los valores fueron 0.26 en fostamatinib y 0.38 en placebo (IC 95% para la diferencia de medias: -0.32, 0.09). Los eventos adversos observados fueron consistentes con estudios previos, incluyendo neutropenia, elevación de transaminasas (ALT y AST), hipertensión, infecciones y diarrea.

Estudio fase III abierto de extensión en curso (C-935788-049/NCT02077192) para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de fostamatinib en trombocitopenia inmune crónica persistente. Se incluyeron pacientes que completaron 24 semanas en estudios previos (C788-047/C788-048). De 150 sujetos, 124 fueron evaluados, y 123 inscritos (44 del grupo placebo y 79 de fostamatinib). El 49.6% (61/123) abandonó el estudio, principalmente por falta de respuesta plaquetaria (27.6%). Al corte de datos interino de 2 años, 62 sujetos seguían en el estudio. En este corte no presenta datos de respondedores estables a largo plazo no se realizó en este informe interino, pero se evaluó la durabilidad de la respuesta. En el análisis de respondedores estables en el cruce desde placebo, 9 sujetos (22%) lograron respuesta con fostamatinib, mostrando una diferencia estadísticamente significativa respecto a placebo ($p=0.0078$). En cuanto a seguridad, 72.4% de los sujetos presentó eventos adversos (EAs), los más comunes fueron diarrea, epistaxis, petequias e hipertensión. Eventos adversos graves (17.1%) incluyeron sangrados en 9 sujetos, principalmente en no respondedores. Un sujeto falleció por sepsis.

Con base en la información analizada, la Sala considera que los resultados de los estudios C-935788-047/NCT02076399 y C-935788-048/NCT02076412 presentan contradicciones en la evaluación del criterio de eficacia primaria "respuesta plaquetaria estable". Mientras que un estudio muestra un resultado aparentemente favorable, el otro, a pesar de seguir una metodología similar, no obtuvo el mismo desenlace. Asimismo, resulta llamativo que el desenlace secundario del riesgo de sangrado, medido mediante las escalas IBLS (Immune Thrombocytopenia Bleeding Scale) y OMS, tampoco haya mostrado resultados favorables para fostamatinib en comparación con placebo. Por otro lado, en el estudio de extensión a 2 años, se observa una alta tasa de abandono del tratamiento (49.6%) y una falta de respuesta plaquetaria en el 27.6% de los pacientes, sin que se reporten datos sobre la eficacia a largo plazo.

Por lo anterior, se requiere al interesado para que allegue:

1. Estudios clínicos adicionales que permitan esclarecer el balance beneficio/riesgo del tratamiento con fostamatinib en pacientes adultos con trombocitopenia inmune crónica (PTI) refractaria.
2. Justificación del beneficio clínico de fostamatinib, considerando que los riesgos de sangrado, medidos por la escala IBLS (Immune Thrombocytopenia Bleeding Scale) y la escala de sangrado de la OMS, no muestran diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo.
3. Datos de eficacia a largo plazo, incluyendo análisis de la durabilidad de la respuesta plaquetaria en los estudios de extensión.
4. Evaluación comparativa con otros tratamientos disponibles, incluidos los agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO), especificando si fostamatinib aporta ventajas significativas en términos de eficacia, seguridad o tolerabilidad.
5. Información sobre la calidad de vida de los pacientes tratados con fostamatinib, en comparación con placebo u otras terapias estándar.
6. Información relacionada con la eficacia de fostamatinib para disminuir la terapia de rescate.

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

3.1.1.3. VONESTREL® RUCAPARIB 200 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20263146
Radicado : 20231244626 / 20241127120
Fecha : 24/05/2024
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición: Rucaparib 200 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Rucaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, en recidiva, sensible al platino, que responde completa o parcialmente a la quimioterapia con platino.

Rucaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible al platino, en recaída o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia a base de platino.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegados mediante radicado 20231244626
- IPP allegados mediante radicado 20231244626

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231244626 / 20241127120 el interesado solicita la evaluación farmacológica para el principio activo Rucaparib tableta recubierta de 300 mg. Además, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002 y aprobación de inserto y la información para prescribir allegados mediante Radicado 20231244626.

El interesado solicita las indicaciones:

- ***Rucaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, en recidiva, sensible al platino, que responde completa o parcialmente a la quimioterapia con platino.***
- ***Rucaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible al platino, en recaída o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia a base de platino.***

11

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El interesado presenta estudios preclínicos que soportan la utilización del principio activo en seres humanos.

Trae 2 ensayos clínicos fase 1-2 y 2 ensayos fase 2 que justificaron continuar los estudios de la molécula.

Para la indicación en mantenimiento trae como soporte el estudio ARIEL3, publicado en The Lancet en 2017 (Coleman RL et al.), Participaron mujeres con cáncer de ovario de alto grado (epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario) en recaída, que habían respondido (de forma completa o parcial) a su última pauta de quimioterapia basada en platino. Tras confirmar la respuesta, las participantes fueron asignadas al azar para recibir rucaparib (600 mg dos veces al día) o placebo, de manera continua, como tratamiento de mantenimiento.

El estudio incluyó un total de 564 pacientes y fueron asignados en una proporción 2:1

El objetivo primario de ARIEL3 fue evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP), analizada inicialmente en pacientes con mutaciones BRCA (germinales o somáticas), luego en aquellas con deficiencia en la recombinación homóloga (HRD, según un índice de pérdida de heterocigosidad o LOH alto) y, finalmente, en la población general del estudio.

Resultados principales de supervivencia libre de progresión (SLP)

1. Pacientes con mutación en BRCA

- Mediana de SLP con rucaparib: 16.6 meses (IC 95%: 13.4–22.9)
- Mediana de SLP con placebo: 5.4 meses (IC 95%: 3.4–6.7)
- Hazard ratio (HR): 0,23 (IC 95%: 0.16–0.34)
- Valor de p: < 0.0001

Este resultado mostró una reducción del 77% en el riesgo de progresión o muerte en el grupo de rucaparib comparado con placebo para las pacientes con mutación en BRCA.

2. Pacientes con deficiencia de recombinación homóloga (HRD)

- Mediana de SLP con rucaparib: 13.6 meses (IC 95%: 10.9–16.2)
- Mediana de SLP con placebo: 5.4 meses (IC 95%: 5.1–5.6)
- HR: 0.32 (IC 95%: 0.24–0.42)
- Valor de p: < 0.0001

En esta cohorte (que incluye a las pacientes con BRCA mutado más las BRCA silvestre con LOH alto), rucaparib redujo el riesgo de progresión o muerte en un 68% frente a placebo.

3. Población total (ITT)

- Mediana de SLP con rucaparib: 10.8 meses (IC 95%: 8.3–11.4)
- Mediana de SLP con placebo: 5.4 meses (IC 95%: 5.3–5.5)
- HR: 0.36 (IC 95%: 0.30–0.45)
- Valor de p: < 0.0001

En la población global, el riesgo de progresión o muerte se redujo en un 64% en el grupo de rucaparib frente a placebo.

Los resultados mostraron un aumento significativo de la SLP en el grupo tratado con rucaparib frente al placebo en todos los estratos analizados, con un efecto particularmente notable en pacientes con mutaciones BRCA y/o marcadores de HRD. No obstante, incluso en la población global sin mutaciones detectadas, rucaparib ofreció un beneficio en la prolongación del control de la enfermedad.

En los análisis publicados de ARIEL3 los datos de supervivencia global (SG) se han considerado inmaduros. En el tercer análisis interino (con una madurez de datos del 77% y una mediana de seguimiento de aproximadamente 71 meses) se observó que la mediana de SG fue de 29.8 meses en el brazo de rucaparib frente a 27.8 meses en el grupo placebo (HR 0.73; IC 95% 0.55–0.96; p=0.025), pero estas diferencias no se interpretaron como definitivas debido a la inmadurez de los datos.

En cuanto a seguridad, rucaparib mostró un perfil de toxicidad manejable, siendo la anemia y el incremento de transaminasas algunos de los efectos adversos más comunes, consistentes con lo descrito en otros estudios con inhibidores de PARP.

El resultado en la escala de beneficio ESMO para este estudio es de 3.

También presenta el estudio NCT03522246 (ATHENA-MONO) un ensayo clínico de fase III, aleatorizado y doble ciego, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de rucaparib como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario avanzado recién diagnosticado.

Se incluyeron pacientes con cáncer de ovario de alto grado (epitelial, de trompa de Falopio o primario peritoneal) en estadios avanzados (III-IV) que habían completado la cirugía citorreductora y habían respondido (completa o parcialmente) a la quimioterapia basada en platino. Las pacientes fueron asignados en una proporción 4:1 para recibir rucaparib o placebo.

Se estratificó a las pacientes según su estatus de deficiencia en la recombinación homóloga (HRD), el resultado quirúrgico (ausencia o presencia de enfermedad residual) y el momento de la cirugía (cirugía primaria versus cirugía de intervalo).

El objetivo principal del estudio fue evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador utilizando criterios RECIST.

- **Resultados en la Población HRD:** En el subgrupo de pacientes con tumores con HRD, se observó una mediana de SLP de aproximadamente 28.7 meses con rucaparib frente a 11.3 meses con placebo, lo que se tradujo en una reducción significativa del riesgo de progresión (HR ~0.47; $p \approx 0.0004$).
- **Población Intención a Tratar (ITT):** En toda la población estudiada, la mediana de SLP fue de 20.2 meses con rucaparib frente a 9.2 meses con placebo (HR ~0.52; $p < 0.0001$). En el estudio ATHENA-MONO, con un seguimiento mediano de alrededor de 26 meses, los datos de sobrevida global se consideran aún inmaduros, por lo que la mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los brazos (rucaparib ni placebo).

Se esperan los datos de SG estén maduros en 2027.

Para la indicación en recaída trae como soporte principal el estudio NCT02855944 (ARIEL 4) es un ensayo clínico de fase III, abierto y aleatorizado, que comparó rucaparib con quimioterapia estándar en pacientes con cáncer de ovario recurrente y mutaciones deletrias en BRCA1/2, que eran sensibles al platino. En este estudio, se incluyeron 349 pacientes que fueron asignados en una proporción de 2:1 a recibir rucaparib (600 mg dos veces al día) o la quimioterapia elegida por el investigador (la cual se adaptaba según la sensibilidad al platino, utilizando regímenes basados en platino o, en algunos casos, paclitaxel semanal para pacientes parcialmente sensibles o resistentes).

El objetivo primario fue evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP).

Resultados:

- **Total de pacientes: 349, asignados en una proporción 2:1 (233 a rucaparib y 116 a quimioterapia).**
- **En la población en intención de tratar (ITT):**
 - La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 7.4 meses con rucaparib (IC 95%: 7.3–9.1) versus 5.7 meses con quimioterapia (IC 95%: 5.5–7.3), HR de 0.64 (IC 95%: 0.49–0.84; $p = 0.001$).

En el momento del corte de datos para el análisis final (10 de abril de 2022), 244 (70%) de 349 pacientes habían fallecido: 167 (72%) de 233 en el grupo de rucaparib y 77 (66%) de 116 en el grupo de Quimio. La mediana de supervivencia global fue de 19,4 meses (IC 95%:

15.2-23.6) en el grupo de rucaparib frente a 25.4 meses (IC 95%: 21.4-27.6) en el grupo de quimioterapia $p=0.047$.

No se observaron nuevas señales de seguridad, ni siquiera durante la transición a rucaparib. Los acontecimientos adversos de grado 3-4 más frecuentes en todos los grupos de tratamiento fueron anemia o disminución de la hemoglobina (notificada en 59 [25%] de 232 pacientes del grupo de rucaparib y en siete [6%] de 113 del grupo de quimioterapia), y neutropenia o disminución del recuento de neutrófilos (en 26 [11%] de 232 del grupo de rucaparib y en 16 [14%] de 113 pacientes del grupo de quimioterapia). Se notificaron acontecimientos adversos graves en 66 (28%) de los 232 pacientes del grupo de rucaparib y en 14 (12%) de los 113 pacientes del grupo de quimioterapia.

Se notificaron muertes relacionadas con el tratamiento, dos de las cuales se relacionaron con el rucaparib (trastorno cardíaco y síndrome mielodisplásico), y una muerte relacionada con el tratamiento en el grupo de quimioterapia, sin causa específica vinculada al tratamiento.

Por lo anterior, la Sala recomienda:

Para la indicación “Rucaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, en recidiva, sensible al platino, que responde completa o parcialmente a la quimioterapia con platino”.

Requerir al interesado para que presente datos maduros de sobrevida global y calidad de vida de los estudios mencionados.

Para la indicación “Rucaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible al platino, en recaída o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia a base de platino”.

Requerir al interesado para que allegue estudios adicionales que confirmen la utilidad en la indicación solicitada.

Con respecto a la solicitud de declaración de nueva entidad química con protección de datos, la Sala considera que no procede protección a la luz del artículo 4 numeral b del Decreto 2085 de 2002 dado que es un producto similar a otros inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), a uno de los cuales le venció la protección de datos en 2023.

Adicionalmente, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR para el producto VONESTREL, se solicita al interesado:

1) Allegar el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) para el producto VONESTREL® 200 mg

3.1.1.4. VONESTREL® 300 MG

Expediente : 20261659
Radicado : 20231227251 / 20241127663
Fecha : 24/08/2023
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición: Rucaparib 300 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Rucaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, en recidiva, sensible al platino, que responde completa o parcialmente a la quimioterapia con platino.

Rucaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible al platino, en recaída o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia a base de platino.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 00 allegados mediante radicado 20231227251

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231227251 / 20241127663 el interesado solicita la evaluación farmacológica para el principio activo Rucaparib tableta recubierta de 300 mg. Además, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002 y aprobación de inserto e ipp allegados mediante Radicado 20231227251.

El interesado solicita las indicaciones:

- ***Rucaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o***

16

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

peritoneal primario, de alto grado, en recidiva, sensible al platino, que responde completa o parcialmente a la quimioterapia con platino.

- ***Rucaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible al platino, en recaída o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia a base de platino.***

El interesado presenta estudios preclínicos que soportan la utilización del principio activo en seres humanos.

Trae 2 ensayos clínicos fase 1-2 y 2 ensayos fase 2 que justificaron continuar los estudios de la molécula.

Para la indicación en mantenimiento trae como soporte el estudio ARIEL3, publicado en The Lancet en 2017 (Coleman RL et al.), Participaron mujeres con cáncer de ovario de alto grado (epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario) en recaída, que habían respondido (de forma completa o parcial) a su última pauta de quimioterapia basada en platino. Tras confirmar la respuesta, las participantes fueron asignadas al azar para recibir rucaparib (600 mg dos veces al día) o placebo, de manera continua, como tratamiento de mantenimiento.

El estudio incluyó un total de 564 pacientes y fueron asignados en una proporción 2:1

El objetivo primario de ARIEL3 fue evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP), analizada inicialmente en pacientes con mutaciones BRCA (germinales o somáticas), luego en aquellas con deficiencia en la recombinación homóloga (HRD, según un índice de pérdida de heterocigosidad o LOH alto) y, finalmente, en la población general del estudio.

Resultados principales de supervivencia libre de progresión (SLP)

2. Pacientes con mutación en BRCA

- **Mediana de SLP con rucaparib: 16.6 meses (IC 95%: 13.4–22.9)**
- **Mediana de SLP con placebo: 5.4 meses (IC 95%: 3.4–6.7)**
- **Hazard ratio (HR): 0,23 (IC 95%: 0.16–0.34)**
- **Valor de p: < 0.0001**

Este resultado mostró una reducción del 77% en el riesgo de progresión o muerte en el grupo de rucaparib comparado con placebo para las pacientes con mutación en BRCA.

3. Pacientes con deficiencia de recombinación homóloga (HRD)

- Mediana de SLP con rucaparib: 13.6 meses (IC 95%: 10.9–16.2)
- Mediana de SLP con placebo: 5.4 meses (IC 95%: 5.1–5.6)
- HR: 0.32 (IC 95%: 0.24–0.42)
- Valor de p: < 0.0001

En esta cohorte (que incluye a las pacientes con BRCA mutado más las BRCA silvestre con LOH alto), rucaparib redujo el riesgo de progresión o muerte en un 68% frente a placebo.

4. Población total (ITT)

- Mediana de SLP con rucaparib: 10.8 meses (IC 95%: 8.3–11.4)
- Mediana de SLP con placebo: 5.4 meses (IC 95%: 5.3–5.5)
- HR: 0.36 (IC 95%: 0.30–0.45)
- Valor de p: < 0.0001

En la población global, el riesgo de progresión o muerte se redujo en un 64% en el grupo de rucaparib frente a placebo.

Los resultados mostraron un aumento significativo de la SLP en el grupo tratado con rucaparib frente al placebo en todos los estratos analizados, con un efecto particularmente notable en pacientes con mutaciones BRCA y/o marcadores de HRD. No obstante, incluso en la población global sin mutaciones detectadas, rucaparib ofreció un beneficio en la prolongación del control de la enfermedad.

En los análisis publicados de ARIEL3 los datos de supervivencia global (SG) se han considerado inmaduros. En el tercer análisis interino (con una madurez de datos del 77% y una mediana de seguimiento de aproximadamente 71 meses) se observó que la mediana de SG fue de 29.8 meses en el brazo de rucaparib frente a 27.8 meses en el grupo placebo (HR 0.73; IC 95% 0.55–0.96; p=0.025), pero estas diferencias no se interpretaron como definitivas debido a la inmadurez de los datos.

En cuanto a seguridad, rucaparib mostró un perfil de toxicidad manejable, siendo la anemia y el incremento de transaminasas algunos de los efectos adversos más comunes, consistentes con lo descrito en otros estudios con inhibidores de PARP.

El resultado en la escala de beneficio ESMO para este estudio es de 3.

También presenta el estudio NCT03522246 (ATHENA-MONO) un ensayo clínico de fase III, aleatorizado y doble ciego, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de rucaparib como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario avanzado recién diagnosticado.

Se incluyeron pacientes con cáncer de ovario de alto grado (epitelial, de trompa de Falopio o primario peritoneal) en estadios avanzados (III-IV) que habían completado la cirugía citorreductora y habían respondido (completa o parcialmente) a la quimioterapia basada en platino. Las pacientes fueron asignados en una proporción 4:1 para recibir rucaparib o placebo.

Se estratificó a las pacientes según su estatus de deficiencia en la recombinación homóloga (HRD), el resultado quirúrgico (ausencia o presencia de enfermedad residual) y el momento de la cirugía (cirugía primaria versus cirugía de intervalo).

El objetivo principal del estudio fue evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador utilizando criterios RECIST.

- **Resultados en la Población HRD:** En el subgrupo de pacientes con tumores con HRD, se observó una mediana de SLP de aproximadamente 28.7 meses con rucaparib frente a 11.3 meses con placebo, lo que se tradujo en una reducción significativa del riesgo de progresión (HR ~0.47; $p \approx 0.0004$).

- **Población Intención a Tratar (ITT):** En toda la población estudiada, la mediana de SLP fue de 20.2 meses con rucaparib frente a 9.2 meses con placebo (HR ~0.52; $p < 0.0001$).

En el estudio ATHENA-MONO, con un seguimiento mediano de alrededor de 26 meses, los datos de sobrevida global se consideran aún inmaduros, por lo que la mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los brazos (rucaparib ni placebo).

Se esperan los datos de SG estén maduros en 2027.

Para la indicación en recaída trae como soporte principal el estudio NCT02855944 (ARIEL 4) es un ensayo clínico de fase III, abierto y aleatorizado, que comparó rucaparib con quimioterapia estándar en pacientes con cáncer de ovario recurrente y mutaciones deletrias en BRCA1/2, que eran sensibles al platino. En este estudio, se incluyeron 349 pacientes que fueron asignados en una proporción de 2:1 a recibir rucaparib (600 mg dos veces al día) o la quimioterapia elegida por el investigador (la cual se adaptaba según la sensibilidad al platino, utilizando regímenes basados en platino o, en algunos casos, paclitaxel semanal para pacientes parcialmente sensibles o resistentes).

El objetivo primario fue evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP).

Resultados:

- **Total de pacientes:** 349, asignados en una proporción 2:1 (233 a rucaparib y 116 a quimioterapia).

- **En la población en intención de tratar (ITT):**

– La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 7.4 meses con rucaparib (IC 95%: 7.3–9.1) versus 5.7 meses con quimioterapia (IC 95%: 5.5–7.3), HR de 0.64 (IC 95%: 0.49–0.84; $p = 0.001$).

En el momento del corte de datos para el análisis final (10 de abril de 2022), 244 (70%) de 349 pacientes habían fallecido: 167 (72%) de 233 en el grupo de rucaparib y 77 (66%) de 116 en el grupo de Quimio. La mediana de supervivencia global fue de 19,4 meses (IC 95%: 15.2-23.6) en el grupo de rucaparib frente a 25.4 meses (IC 95%: 21.4-27.6) en el grupo de quimioterapia $p=0.047$.

No se observaron nuevas señales de seguridad, ni siquiera durante la transición a rucaparib. Los acontecimientos adversos de grado 3-4 más frecuentes en todos los grupos de tratamiento fueron anemia o disminución de la hemoglobina (notificada en 59 [25%] de 232 pacientes del grupo de rucaparib y en siete [6%] de 113 del grupo de quimioterapia), y neutropenia o disminución del recuento de neutrófilos (en 26 [11%] de 232 del grupo de rucaparib y en 16 [14%] de 113 pacientes del grupo de quimioterapia). Se notificaron acontecimientos adversos graves en 66 (28%) de los 232 pacientes del grupo de rucaparib y en 14 (12%) de los 113 pacientes del grupo de quimioterapia.

Se notificaron muertes relacionadas con el tratamiento, dos de las cuales se relacionaron con el rucaparib (trastorno cardíaco y síndrome mielodisplásico), y una muerte relacionada con el tratamiento en el grupo de quimioterapia, sin causa específica vinculada al tratamiento.

Por lo anterior, la Sala recomienda:

Para la indicación “Rucaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, en recidiva, sensible al platino, que responde completa o parcialmente a la quimioterapia con platino”.

Requerir al interesado para que presente datos maduros de sobrevida global y calidad de vida de los estudios mencionados.

Para la indicación “Rucaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible al platino, en recaída o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia a base de platino”.

Requerir al interesado para que allegue estudios adicionales que confirmen la utilidad en la indicación solicitada.

Con respecto a la solicitud de declaración de nueva entidad química con protección de datos, la Sala considera que no procede protección a la luz del artículo 4 numeral b del Decreto 2085 de 2002 dado que es un producto similar a otros inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), a uno de los cuales le venció la protección de datos en 2023.

Adicionalmente, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR para el producto VONESTREL, se solicita al interesado:

1) Allegar el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) para el producto VONESTREL® 200 mg

3.1.1.5. BRUKINSA® ZANUBRUTINIB 80MG CAPSULAS

Expediente : 20262984
Radicado : 20231242745 / 20241131596
Fecha : 29/05/2024
Interesado : BeiGene Switzerland GmbH

Composición: Zanubrutinib 80 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Macroglobulinemia de Waldenström

BRUKINSA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (WM).

Leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas

BRUKINSA se indica para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL).

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegados mediante radicado 20231242745
- IPP allegados mediante radicado 20231242745

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado

20231242745 / 20241131596 se solicita evaluación farmacológica para zanubrutinib cápsula por 80 mg (Brukinsa®) en las indicaciones: 1) Macroglobulinemia de Waldenström. Brukinsa está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (WM) y 2) Leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas. Brukinsa se indica para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL). Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos, aprobación de inserto e información para prescribir allegados mediante Radicado 20231242745.

Como soportes presenta estudios preclínicos en modelos *in vitro* y animales de experimentación suficientes para la naturaleza del principio activo (inhibidor de tirosin cinasa), que incluyeron estudios de farmacología primaria, farmacocinéticos, farmacodinámicos, toxicidad aguda y subaguda, toxicidad reproductiva, genotoxicidad, mutagenicidad sin que surgieran señales de seguridad importantes, salvo el hallazgo de teratogenicidad en ratas.

(1) Para la indicación de macroglobulinemia de Waldenström, presenta el estudio NCT03053440 (BGB-3111-302, ASPEN) de fase III que fue precedido por los estudios abiertos fase I/II: BGB-3111-AU-003 y BGB-3111-210. En los que se demostró actividad antitumoral, se evaluaron varias dosis y no se encontraron señales de seguridad importantes.

El estudio NCT03053440 (ASPEN) fue un ensayo clínico fase III, abierto y aleatorizado, diseñado para comparar la eficacia y seguridad de zanubrutinib frente a ibrutinib en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström (MW) sintomática. Se incluyeron 201 pacientes con MW (164 con enfermedad recidivante/refractaria y 37 sin tratamiento previo), asignados aleatoriamente en proporción 1:1 para recibir zanubrutinib (160 mg dos veces al día) o ibrutinib (420 mg una vez al día).

No se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuesta completa (RC) o muy buena respuesta parcial (MBRP) entre zanubrutinib (28%) e ibrutinib (19%).

Se reportaron incidencias de fibrilación auricular o aleteo (3% vs. 18%) y de hemorragias mayores (6% vs. 10%) en el grupo tratado con zanubrutinib. Sin embargo, la neutropenia de grado 3 o superior fue con zanubrutinib (22%) en comparación con ibrutinib (8%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las evaluaciones de calidad de vida.

La Sala encuentra que el estudio ASPEN es un estudio en curso en el que a la fecha del primer análisis intermedio no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre zanubrutinib e ibrutinib.

(2) Para la indicación Leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL) presenta los 2 estudios fundamentales NCT03336333 (BGB 3111-304, SEQUOIA) y NCT03734016 (BGB 3111-305, ALPINE) de fase 3 en curso, un estudio de fase 1/2 (BGB-3111-AU-003) de escalada de dosis (parte 1) y de expansión (parte 2), diseñado para investigar la seguridad y la farmacocinética de zanubrutinib en pacientes con neoplasias malignas de células B y un estudio fase 2 (BGB 3111-205) de un solo brazo para evaluar la eficacia preliminar y la seguridad de zanubrutinib en pacientes con CLL/SLL que habían recaído o cuya enfermedad era resistente después de ≥ 1 esquemas de tratamiento anteriores.

El estudio SEQUOIA, abierto, en curso que incluye 479 pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL) sin tratamiento previo, que fueron distribuidos aleatoriamente para recibir zanubrutinib o bendamustina más rituximab, en el primer análisis interino con una mediana de seguimiento de 25.1 meses en el grupo de zanubrutinib y de 24.6 meses en el grupo de B+R, la mediana de la PFS no se alcanzó en el grupo de zanubrutinib y fue de 33.7 (28.1, no estimable [NE]) meses en el grupo de B+R. Un reporte con un corte de datos posterior informa que después de una mediana de seguimiento de 61.2 meses, no se alcanzó la mediana de supervivencia libre de progresión (SSP) en los pacientes tratados con zanubrutinib mientras que la mediana de SSP fue de 44.1 meses en los pacientes tratados con BR (HR: 0.29; $p \leq 0.0001$); no se encontraron diferencia en sobrevida global, sobrevive el 85% de los pacientes en ambos grupos.

El estudio ALPINE, abierto, incluyó pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL) con enfermedad en recaída o refractaria que fueron asignados aleatoriamente para recibir zanubrutinib o ibrutinib. Se presenta el informe del primer análisis interino con base en los primeros 415 pacientes inscritos, en el que se reporta que, a los 24 meses de seguimiento, las tasas de supervivencia libre de progresión fueron del 78.4 % en el grupo de zanubrutinib y del 65.9 % en el grupo de ibrutinib, diferencia que no fue estadísticamente significativa. No se encontraron diferencias significativas en sobrevida global. En las evaluaciones de calidad de vida se presentaron diferencias que no alcanzan la mínima de importancia clínica. Se concluye no inferioridad de zanubrutinib versus ibrutinib en este grupo de pacientes.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado con la siguiente información así:

Composición: Zanubrutinib 80 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

- Macroglobulinemia de Waldenström Zanubrutinib (Brukinsa®) está indicado como agente alternativo a ibrutinib para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (WM).
- Zanubrutinib (Brukinsa®) está indicado como agente alternativo a ibrutinib para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Hemorragia

Han ocurrido eventos hemorrágicos serios y fatales en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con BRUKINSA en monoterapia. Se informaron hemorragias Grado 3 o mayor, incluyendo hemorragia intracraneana y gastrointestinal, hematuria y hemotórax, en 3,6% de los pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia en estudios clínicos, donde el 0,3 % de los pacientes fallecieron.

Ocurrieron eventos de sangrado de cualquier grado, a excepción de púrpura y petequias, en 30% de los pacientes.

Han ocurrido eventos de sangrado en pacientes con y sin tratamiento concomitante con antiplaquetarios o anticoagulantes. La coadministración de BRUKINSA con medicamentos antiplaquetarios o anticoagulantes puede aumentar aún más el riesgo de hemorragia.

Controlar por signos y síntomas de sangrado. Discontinuar BRUKINSA si ocurre hemorragia intracraneana de cualquier grado. Se debe considerar el beneficio- riesgo de suspender BRUKINSA por 3 a 7 días pre y post-cirugía dependiendo del tipo de cirugía y el riesgo de sangrado.

Infecciones

Han ocurrido infecciones (incluyendo infecciones bacterianas, virales o micóticas) e infecciones oportunistas serias y fatales en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratadas con BRUKINSA en monoterapia. Ocurrieron infecciones Grado 3 o mayor en 24% de los pacientes, la más frecuente fue neumonía (11%), y las infecciones fueron mortales en el 2,9% de los pacientes. Han ocurrido infecciones debido a reactivación del virus de hepatitis B (hepatitis B virus, HBV).

Considerar profilaxis para virus de herpes simple, neumonía por pneumocystis jirovecii y otras infecciones de acuerdo al cuidado estándar en pacientes que tienen un aumento del riesgo de infecciones. Controlar y evaluar a los pacientes para detectar fiebre y otros signos y síntomas de infección y tratarlos de manera adecuada.

Citopenias

Se han desarrollado citopenias Grado 3 o 4, incluyendo neutropenia (22%), trombocitopenia (8%) y anemia (7%) basado en análisis de laboratorio, en pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia.

Ocurrió neutropenia Grado 4 en 11 % de los pacientes y trombocitopenia Grado 4 en 2,8 % de los pacientes.

Controlar los recuentos de sangre completos regularmente durante el tratamiento e interrumpir tratamiento, reducir la dosis o discontinuar tratamiento, según el caso. Tratar usando factor de crecimiento o transfusiones, según sea necesario.

Segundas neoplasias malignas primarias

Han ocurrido segundas neoplasias malignas primarias, incluyendo carcinoma no cutáneo, en 13% de los pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue cáncer de piel distinto del melanoma, reportado en 7 % de los pacientes.

Otras segundas neoplasias primarias incluyeron tumores sólidos malignos (5%), melanoma (1,2%) y neoplasias malignas hematológicas (0,5 %). Advertir a los pacientes que deben usar protección solar, y monitorear a los pacientes por el desarrollo de segundas neoplasias primarias.

Arritmias cardíacas

Se produjeron casos serios de arritmia cardíaca en los pacientes tratados con BRUKINSA. Han ocurrido fibrilación auricular y aleteo auricular en 3,7% de 1550 pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia, incluidos casos de Grado 3 o superior en el 1,7 % de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión e infecciones agudas pueden tener un aumento del riesgo. Se informaron arritmias ventriculares de Grado 3 o superior en el 0,2 % de los pacientes.

Controlar signos y síntomas de arritmia cardíaca (p. ej., palpitaciones, mareos, síncope, disnea, molestias precordiales), tratarlos según corresponda y analizar los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con BRUKINSA.

Toxicidad embriofetal

Basado en hallazgos en animales, BRUKINSA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de zanubrutinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis provocó toxicidad embriofetal, incluyendo malformaciones en exposiciones que eran 5 veces superiores a aquellas informadas en pacientes con la dosis recomendada de 160 mg dos veces al día. Advertir a las mujeres que deben evitar quedar embarazadas mientras estén tomando BRUKINSA y, por al menos, una semana después de la última dosis.

Advertir a los hombres que deben evitar engendrar un hijo durante el tratamiento y, por al menos, una semana después de la última dosis. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si una paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se debe informar a la paciente el potencial daño al feto.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan más detalladamente en la sección ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES de este prospecto:

- Hemorragia
- Infecciones
- Citopenias
- Segundas neoplasias malignas primarias
- Arritmias cardíacas

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a BRUKINSA como un agente único en nueve estudios clínicos, donde se administró en dosis de 160 mg dos veces al día en 1445 pacientes, y de 320 mg una vez al día en 105 pacientes. Entre los 1550 pacientes, la mediana de la duración de la exposición fue de 26 meses, el 80 % de los pacientes se expusieron durante, al menos, 12 meses, el 58 % de los pacientes se expusieron durante, al menos, 24 meses.

En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más comunes ($\geq 30\%$), incluidas las anomalías de laboratorio, incluyeron disminución del recuento de neutrófilos (42%), infección del tracto respiratorio superior (39%), disminución del recuento de plaquetas (34%), hemorragia (30%) y dolor musculoesquelético (30%).

Macroglobulinemia de Waldenström (WM)

La seguridad de BRUKINSA se investigó en dos cohortes del estudio BGB- 3111-302 (ASPEN). La cohorte 1 incluyó 199 pacientes con WM con mutación MYD88 (MYD88MUT) que fueron aleatorizados y tratados ya sea con BRUKINSA (101 pacientes) o ibrutinib (98 pacientes). El estudio también incluyó un grupo no aleatorizado, cohorte 2, con 26 pacientes con WM con MYD88 wild type (MYD88WT) y 2 pacientes con status MYD88 desconocido.

Entre los pacientes que recibieron BRUKINSA, 93 % estuvo expuesto por 6 meses o más y 89 % estuvo expuesto por más de 1 año.

En la cohorte 1 de la población de seguridad del estudio ASPEN (N = 101), la mediana de edad de los pacientes que recibieron BRUKINSA fue 70 años (45-87 años); 67 % eran hombres, 86 % eran blancos, 4 % eran asiáticos y en el 10 % no se informó la raza (raza desconocida). En la cohorte 2 de la población de seguridad del estudio ASPEN (N = 28), la mediana de edad de los pacientes que recibieron BRUKINSA fue 72 años (39-87 años); 50% eran hombres, 96 % eran blancos y en el 4 % no se informó la raza (raza desconocida). En la cohorte 1, reacciones adversas serias ocurrieron en 44 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA. Las reacciones adversas serias en >2 % de los pacientes incluyeron influenza (3 %), neumonía (4 %), neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos (3 %),

hemorragia (4 %), pirexia (3 %), y neutropenia febril (3 %). En la cohorte 2, reacciones adversas serias ocurrieron en 39 % de los pacientes. Reacciones adversas serias en >2 pacientes incluyeron neumonía (14 %).

Discontinuación permanente de BRUKINSA debido a una reacción adversa ocurrió en 2 % de los pacientes en la cohorte 1, e incluyeron hemorragia (1 paciente), neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos (1 paciente); en la cohorte 2, discontinuación permanente de BRUKINSA debido a una reacción adversa ocurrió en 7 % de los pacientes, e incluyeron hemorragia subdural (1 paciente) y diarrea (1 paciente).

Interrupciones de dosis de BRUKINSA debido a una reacción adversa ocurrieron en el 32 % de los pacientes en la cohorte 1 y en el 29% en la cohorte 2. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de la dosificación en >2 % de los pacientes incluyeron neutropenia, vómitos, hemorragia, trombocitopenia y neumonía en la cohorte 1. Las reacciones adversas que llevaron a interrupción de la dosificación en >2 pacientes en la cohorte 2 incluyeron neumonía y pirexia. Reducciones de dosis de BRUKINSA debido a una reacción adversa ocurrió en 11 % de los pacientes en la cohorte 1 y en 7% en la cohorte 2. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de dosis en >2 % de los pacientes incluyeron neutropenia en la cohorte 1. Reacciones adversas que llevaron a reducción de dosis ocurrieron en 2 pacientes en la cohorte 2 (cada uno con un evento: diarrea y neumonía).

En la Tabla 8, se resumen las reacciones adversas en la cohorte 1 del estudio ASPEN.

Tabla 8: Reacciones adversas (≥10 %) que ocurrieron en pacientes con WM que recibieron BRUKINSA en la Cohorte 1

| Sistema corporal | Reacción adversa | BRUKINSA (N = 101) | | Ibrutinib (N = 98) | |
|---|---|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Infecciones e infestaciones | Infección tracto respiratorio superior ^a | 44 | 0 | 40 | 2 |
| | Neumonía ^b | 12 | 4 | 26 | 10 |
| | Infección del tracto urinario | 11 | 0 | 13 | 2 |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea | 22 | 3 | 34 | 2 |
| | Náuseas | 18 | 0 | 13 | 1 |
| | Estreñimiento | 16 | 0 | 7 | 0 |
| | Vómitos | 12 | 0 | 14 | 1 |
| Trastornos generales | Fatiga ^c | 31 | 1 | 25 | 1 |
| | Pirexia | 16 | 4 | 13 | 2 |
| | Edema periférico | 12 | 0 | 20 | 0 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Hematoma ^d | 20 | 0 | 34 | 0 |
| | Rash ^e | 29 | 0 | 32 | 0 |
| | Prurito | 11 | 1 | 6 | 0 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Dolor musculoesquelético ^f | 45 | 9 | 39 | 1 |
| | Espasmos musculares | 10 | 0 | 28 | 1 |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | 18 | 1 | 14 | 1 |
| | Mareos | 13 | 1 | 12 | 0 |
| | Tos | 16 | 0 | 18 | 0 |

| Sistema corporal | Reacción adversa | BRUKINSA (N = 101) | | Ibrutinib (N = 98) | |
|---|-------------------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea | 14 | 0 | 7 | 0 |
| Trastornos vasculares | Hemorragia ^g | 42 | 4 | 43 | 9 |
| | Hipertensión | 14 | 9 | 19 | 14 |

a Infección del tracto respiratorio superior incluye infección de vías respiratorias altas, laringitis, nasofaringitis, sinusitis, rinitis, infección viral del tracto respiratorio superior, faringitis, infección por rinovirus, congestión de vías respiratorias altas.

b Neumonía incluye infección respiratoria de vías bajas, infiltración pulmonar, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía viral.

c Fatiga incluye astenia, fatiga, letargo.

d Hematoma incluye todos los términos relacionados que comprendan moretones, contusión o equimosis.

e Rash incluye todos los términos relacionados: erupción, erupción maculopapular, eritema, erupción eritematosa, exantema medicamentoso, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, erupción prurítica, dermatitis, fotodermatosis, dermatitis acneiforme, dermatitis estásica, erupción vasculítica, erupción palpebral, urticaria y toxicidad cutánea.

f Dolor musculoesquelético incluye dolor de espalda, artralgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor óseo, dolor vertebral, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello, artritis y molestia musculoesquelética.

g Hemorragia incluye epistaxis, hematuria, hemorragia conjuntival, hematoma, hemorragia rectal, hemorragia periorbital, hemorragia bucal, hemorragia postquirúrgica, hemoptisis, hemorragia cutánea, hemorragia hemorroidal, hemorragia de oído, hemorragia ocular, diátesis hemorrágica, hematoma periorbital, hemorragia subdural, hemorragia por herida, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal baja, hematoma espontáneo, hematoma postraumático, hemorragia intracraneal postraumática, hemorragia por tumor, hemorragia retiniana, hematoquecia, diarrea hemorrágica, hemorragia, melena, hematoma postquirúrgico, hematoma subdural, rectorragia, trastorno hemorrágico, hemorragia pericárdica, hemorragia postmenopáusica, hemorragia en el lugar del estoma y hemorragia subaracnoidea.

Reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA incluyeron infección localizada, fibrilación auricular o aleteo auricular, y hematuria.

En la Tabla 9, se resumen las anomalías de laboratorio del estudio ASPEN.

Tabla 9: Anomalías de laboratorio seleccionadas a (≥ 20 %) que empeoraron desde el estado basal en pacientes con WM que recibieron BRUKINSA en la Cohorte 1

| Anomalía de laboratorio | BRUKINSA ^a | | Ibrutinib ^b | |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Anomalías hematológicas | | | | |
| Disminución de neutrófilos | 50 | 24 | 34 | 9 |
| Disminución de plaquetas | 35 | 8 | 39 | 5 |
| Disminución de la hemoglobina | 20 | 7 | 20 | 7 |
| Anomalías de bioquímica | | | | |
| Aumento de la glucosa | 45 | 2,3 | 33 | 2,3 |
| Aumento de la creatinina | 31 | 1 | 21 | 1 |
| Disminución del calcio | 27 | 2 | 26 | 0 |
| Aumento del potasio | 24 | 2 | 12 | 0 |
| Disminución del fosfato | 20 | 3,1 | 18 | 0 |
| Aumentos del urato | 16 | 3,2 | 34 | 6 |
| Aumento de la bilirrubina | 12 | 1 | 33 | 1 |

a Basado en mediciones de laboratorio

b El denominador empleado para calcular la tasa varió de 86 a 101 basado en el número de pacientes con un valor basal y, al menos, un valor post-tratamiento.

Leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición a BRUKINSA (160 mg dos veces al día) en 675 pacientes con CLL de dos estudios clínicos

aleatorizados y controlados. El estudio requería que los pacientes no fueran aptos para recibir tratamiento con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR), definidos como sujetos de ≥ 65 años, o de 18 a < 65 años ya sea con un puntaje total en la Escala de valoración acumulativa de enfermedades (Cumulative Illness Rating Scale, CIRIS) de > 6 , depuración de creatinina de 30 a 69 ml/min o antecedentes de infecciones serias o frecuentes. El estudio excluyó a los pacientes con valores de AST o ALT equivalentes a ≥ 2 veces el límite superior de la normalidad (ULN) o bilirrubina igual a ≥ 3 veces (ULN), y a los pacientes que necesitaran un inhibidor o inductor potentes de CYP3A.

SEQUOIA

La seguridad de BRUKINSA como monoterapia se evaluó en pacientes con CLL/SLL sin tratamiento previo en un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto y con control activo. Los pacientes sin delección parcial del cromosoma 17p13.1 (delección del 17p) (cohorte 1) recibieron BRUKINSA 160 mg dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable ($n = 240$) o bendamustina más rituximab (BR) durante 6 ciclos ($n = 227$). La bendamustina se administró en dosis de 90 mg/m²/día por vía intravenosa los primeros 2 días de cada ciclo, y el rituximab se administró en dosis de 375 mg/m² el día 1 del ciclo 1 y de 500 mg/m² el día 1 de los ciclos 2 a 6.

Asimismo, en un grupo único no aleatorizado (cohorte 2), se evaluó la misma pauta de BRUKINSA en 111 pacientes con CLL/SLL y delección del 17p que no habían recibido tratamiento previo.

Cohorte aleatorizada: CLL/SLL sin delección del 17p y sin tratamiento previo

Entre los pacientes con CLL/SLL sin la delección del 17p que no habían recibido tratamiento previo, la mediana de la edad fue de 70, el 62 % eran hombres, el 89 % eran blancos, el 2 % eran asiáticos y el 2 % eran de raza negra. La mayoría de los pacientes (93 %) tenían un performance status ECOG de 0 o 1.

La mediana de la duración de la exposición a BRUKINSA fue de 26 meses, donde el 71 % se expuso durante más de 2 años. Se produjeron reacciones adversas serias en el 36 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA.

Las reacciones adversas serias que se produjeron en el ≥ 5 % de los pacientes fueron covid-19, neumonía y segunda neoplasia primaria (cada evento en el 5 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en 11 (4,6 %) pacientes, donde la principal causa de muerte fue covid-19 (2,1 %).

Las reacciones adversas que motivaron la suspensión permanente de BRUKINSA en el 8 % de los pacientes, la reducción de la dosis en el 8 % y la interrupción de la dosis en el 46 %. Las reacciones adversas más frecuentes que motivaron la suspensión permanente fueron segunda neoplasia maligna primaria y covid-19. Las principales causas de la modificación de la dosis (≥ 5 % de todos los pacientes) fueron infecciones respiratorias (covid-19, neumonía) y hemorragia.

En la Tabla 10, se presenta una selección de reacciones adversas de esta cohorte aleatorizada.

Tabla 10: Reacciones adversas que se produjeron en el ≥ 10 % de los pacientes con CLL/SLL sin delección del 17p y sin tratamiento previo en SEQUOIA

| Órgano, aparato o sistema Término preferente | CLL/SLL sin delección del 17p | | | |
|---|-------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | BRUKINSA (N = 240) | | BR (N = 227) | |
| | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^a | 33 | 1,7 | 17 | 0,4 |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Infección tracto respiratorio superior ^b | 28 | 1,3 | 15 | 0,9 |
| Neumonía ^c | 13* | 5 | 8 [†] | 4 |
| Trastornos vasculares | | | | |
| Hemorragia ^d | 27* | 4 | 4 | 0,4 |
| Hipertensión ^e | 14 | 7 | 5 | 2,6 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | |
| Rash ^f | 24 | 1,3 | 30 | 5 |
| Hematoma ^g | 24 | 0 | 2,6 | 0 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Tos ^e | 15 | 0 | 10 | 0 |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 14 | 0,8 | 12 [†] | 0,9 |
| Estreñimiento | 10 | 0,4 | 18 | 0,0 |
| Náuseas | 10 | 0 | 33 | 1,3 |

| Órgano, aparato o sistema Término preferente | CLL/SLL sin delección del 17p | | | |
|---|-------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | BRUKINSA (N = 240) | | BR (N = 227) | |
| | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Trastornos generales | | | | |
| Fatiga ^b | 14 | 1,3 | 21 | 1,8 |
| Neoplasias | | | | |
| Segunda neoplasia primaria ⁱ | 13* | 6 | 1,3 | 0,4 |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| Cefalea ^e | 12 | 0 | 8 | 0 |
| Mareos ^j | 11 | 0,8 | 5 | 0 |

* Incluye 3 resultados mortales.

† Incluye 2 resultados mortales.

a Dolor musculoesquelético: dolor musculoesquelético, artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal, molestia musculoesquelética, dolor óseo.

b Infección del tracto respiratorio superior: infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis, rinitis, faringitis, congestión en las vías respiratorias altas, laringitis, amigdalitis e inflamación del tracto respiratorio superior, y términos relacionados.

c Neumonía: neumonía, neumonía por SARS-CoV-2, infección de las vías respiratorias bajas, infiltración pulmonar y términos relacionados, incluyendo tipos específicos de infecciones.

d Hemorragia: todos los términos que comprenden hematoma, hemorragia, hemorrágico y términos relacionados que indiquen sangrado.

e Incluye múltiples términos similares de reacción adversa.

f Rash: erupción, dermatitis, erupción medicamentosa y términos relacionados.

g Hematoma: todos los términos que comprendan moretones, hematomas, contusión o equimosis.

h Fatiga: fatiga, astenia y letargo.

i Segunda neoplasia primaria: incluye cáncer de piel distinto de melanoma, tumores sólidos malignos (incluyendo, pulmonares, renales, genitourinarios, de mama, ováricos y rectales) y leucemia mieloide crónica.

j Mareos: mareos y vértigo.

Otras reacciones adversas clínicamente significativas que se produjeron en el <10 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA en esta cohorte incluyeron covid-19 (9 %), edema (8 %), dolor abdominal (8 %), infección urinaria (7 %) y fibrilación o aleteo auricular (3,3 %).

En la Tabla 11, se presenta una selección de anomalías de laboratorio de esta cohorte.

| Anomalia de laboratorio ^a | BRUKINSA | | BR | |
|--|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Anomalías hematológicas | | | | |
| Disminución de los neutrófilos | 37 | 15 | 80 | 53 |
| Disminución de la hemoglobina | 29 | 2,5 | 66 | 8 |
| Disminución de las plaquetas | 27 | 1,7 | 61 | 11 |
| Aumento de los leucocitos | 21 ^b | 21 | 0,4 | 0,4 |
| Anomalías químicas | | | | |
| Aumento de la glucosa ^c | 55 | 7 | 67 | 10 |
| Aumento de la creatinina | 22 | 0,8 | 18 | 0,4 |
| Aumento del magnesio | 22 | 0 | 14 | 0,4 |
| Aumento de la alanina aminotransferasa | 21 | 2,1 | 23 | 2,2 |

a El denominador empleado para calcular la tasa fue de 239 en el grupo de BRUKINSA y de 227 en el grupo de BR, según el número de pacientes con un valor inicial y, al menos, un valor posterior al tratamiento. Los grados se basan en los criterios comunes de toxicidad para eventos adversos (Common Toxicity Criteria for Adverse Events, CTCAE) del National Cancer Institute (NCI).

b Los linfocitos aumentaron un 15 %.

c Sin ayunar.

Cohorte de un solo grupo: CLL/SLL con delección del 17p y sin tratamiento previo

En 111 pacientes con CLL/SLL y delección del 17p que no habían recibido tratamiento previo, la mediana de la edad fue de 70, el 71 % eran hombres, el 95 % eran blancos y el 1 % eran asiáticos. La mayoría de los pacientes (87 %) tenían un performance status ECOG de 0 o 1. La mediana de la duración de la exposición a BRUKINSA fue de 30 meses.

Se produjeron reacciones adversas mortales en 3 (2,7 %) pacientes, incluidas neumonía, insuficiencia renal y disección aórtica (cada una en 1 paciente).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 41 % de los pacientes tratados con BRUKINSA. Las reacciones adversas serias que se informaron en el ≥5 % de los pacientes fueron neumonía (8 %) y segunda neoplasia primaria (7 %).

Las reacciones adversas motivaron la suspensión del tratamiento en el 5% de los pacientes, la reducción de la dosis en el 5 % y la interrupción de la dosis en el 51 %. Las principales causas de la modificación de la dosis (≥5% de todos los pacientes) fueron neumonía, neutropenia, segunda neoplasia maligna primaria y diarrea.

En la Tabla 12, se presenta una selección de las reacciones adversas de esta cohorte.

Tabla 12: Reacciones adversas que se produjeron en el ≥10 % de los pacientes con CLL/SLL y delección del 17p sin tratamiento previo en SEQUOIA

| Órgano, aparato o sistema Término preferente | CLL/SLL con delección del 17p | |
|--|-------------------------------|-----------------|
| | BRUKINSA (N = 111) | |
| | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Infecciones e infestaciones | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^a | 38 | 0,0 |
| Neumonía ^b | 20* | 8 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | |
| Dolor musculoesquelético ^c | 38 | 2,7 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | |
| Rash ^d | 28 | 0,0 |
| Hematoma ^e | 26 | 0,9 |
| Trastornos vasculares | | |
| Hemorragia ^f | 28 | 4,5 |
| Hipertensión ^g | 11 | 5,4 |
| Órgano, aparato o sistema Término preferente | CLL/SLL con delección del 17p | |
| | BRUKINSA (N = 111) | |
| | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Neoplasias | | |
| Segunda neoplasia primaria ^h | 22† | 6 |
| Trastornos gastrointestinales | | |
| Diarrea | 18 | 0,9 |
| Náuseas | 16 | 0,0 |
| Estreñimiento | 15 | 0,0 |
| Dolor abdominal ^g | 12 | 1,8 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | |
| Tos ^g | 18 | 0,0 |
| Disnea ^g | 13 | 0,0 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | |
| Fatiga ⁱ | 14 | 0,9 |
| Trastornos del sistema nervioso | | |
| Cefalea | 11 | 1,8 |

* Incluye 1 resultado mortal.

† Incluye cáncer de piel distinto del melanoma en el 13 %.

a Infección del tracto respiratorio superior: infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis, rinitis, faringitis, congestión del tracto respiratorio superior, inflamación del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior

b Neumonía: neumonía, neumonía por SARS-CoV-2, infección de las vías respiratorias bajas y términos relacionados, como tipos específicos de infecciones.

c Dolor musculoesquelético: dolor musculoesquelético, artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad, mialgia, dolor de cuello, dolor óseo.

d Rash: erupción, dermatitis, erupción cutánea tóxica y términos relacionados.

e Hematoma: todos los términos que comprendan moretones, hematomas, contusión o equimosis.

f Hemorragia: todos los términos que comprenden hematoma, hemorragia, hemorrágico y términos relacionados que indiquen sangrado.

g Incluye múltiples términos similares de reacción adversa.

h Segunda neoplasia primaria: incluye cáncer de piel distinto de melanoma, tumores sólidos malignos (incluyendo, de vejiga, pulmonares, renales, de mama, de próstata, ováricos, pélvicos y de la uretra) y melanoma maligno.

i Fatiga: fatiga, astenia y letargo.

Las reacciones adversas clínicamente significativas que se produjeron en el <10 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA en esta cohorte incluyeron infección urinaria (8 %), edema (7 %), fibrilación o aleteo auricular (4,5 %) y covid-19 (3,6 %).

En la Tabla 13, se presenta una selección de anomalías de laboratorio de esta cohorte.

Tabla 13: Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥ 20 %) que empeoraron con respecto al inicio en los pacientes con CLL/SLL y delección del 17p sin tratamiento previo en SEQUOIA

| Anomalía de laboratorio ^a | BRUKINSA | |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Anomalías hematológicas | | |
| Disminución de los neutrófilos | 42 | 19 ^b |
| Disminución de la hemoglobina | 26 | 3,6 |
| Disminución de las plaquetas | 23 | 0,9 |
| Anomalías químicas | | |
| Aumento de la glucosa ^c | 52 | 6 |
| Aumento del magnesio | 31 | 0 |
| Aumento de la creatinina | 27 | 0,9 |

a El denominador empleado para calcular la tasa varió de 110 a 111 según el número de pacientes con un valor inicial y, al menos, un valor posterior al tratamiento. Los grados se basan en los criterios comunes de toxicidad para eventos adversos (Common Toxicity Criteria for Adverse Events, CTCAE) del National Cancer Institute (NCI).

b Grado 4, 9 %.

c Sin ayunar.

ALPINE

La seguridad de BRUKINSA como monoterapia se evaluó en pacientes con CLL/SLL, que habían recibido tratamiento previo, en un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto y con

35

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

control activo. En ALPINE, 324 pacientes recibieron BRUKINSA como monoterapia, 160 mg por vía oral dos veces al día, y 324 pacientes recibieron ibrutinib como monoterapia, 420 mg por vía oral una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En ALPINE, la mediana de la duración de la exposición fue de 24 meses para BRUKINSA. Las reacciones adversas que provocaron la muerte en el grupo de BRUKINSA se produjeron en 24 (7 %) pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la muerte y se produjeron en el >1 % de los pacientes fueron neumonía (2,8 %) e infección por SARS-CoV-2 (1,9 %).

Ciento cuatro pacientes (32 %) del grupo de BRUKINSA informaron ≥ 1 reacción adversa seria. Las reacciones adversas serias que se produjeron en el ≥ 5 % de los pacientes fueron neumonía (10%), covid-19 (7 %) y segundas neoplasias primarias (5 %).

Las reacciones adversas que motivaron la suspensión del tratamiento en el 13 % de los pacientes, la reducción de la dosis en el 11 % y la interrupción de la dosis en el 42 %. La principal causa de suspensión del tratamiento fue neumonía.

Las principales causas de la modificación de la dosis (≥ 5 % de todos los pacientes) fueron infecciones respiratorias (covid-19, neumonía) y neutropenia.

En la Tabla 14, se presenta una selección de las reacciones adversas de ALPINE.

Tabla 14: Reacciones adversas que se produjeron en el ≥ 10 % de los pacientes con CLL/SLL en recaída o refractarios que recibieron BRUKINSA en ALPINE

| Órgano, aparato o sistema Término preferente | BRUKINSA (N = 324) | | Ibrutinib (N = 324) | |
|---|-----------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^a | 27 | 1,2 | 22 | 1,2 |
| Neumonía ^b | 18* | 9 | 19 [†] | 11 |
| Covid-19 ^c | 14* | 7 | 10 [†] | 4,6 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^d | 26 | 0,6 | 28 | 0,6 |
| Trastornos vasculares | | | | |
| Hemorragia ^e | 24* | 2,5 | 26 [†] | 3,7 |
| Hipertensión ^f | 19 | 13 | 20 | 13 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | |
| Rash ^g | 20 | 1,2 | 21 | 0,9 |
| Hematoma ^h | 16 | 0,0 | 14 | 0,0 |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 14 | 1,5 | 22 | 0,9 |
| Trastornos generales | | | | |
| Fatiga ⁱ | 13 | 0,9 | 14 | 0,9 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Tos ^f | 11 | 0,3 | 11 | 0,0 |

| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
|---------------------------------|----|-----|---|-----|
| Mareos ^f | 10 | 0,0 | 7 | 0,0 |

* Incluye desenlaces mortales: neumonía (9 pacientes), covid-19 (8 pacientes) y hemorragia (1 paciente).
† Incluye desenlaces mortales: neumonía (10 pacientes), covid-19 (9 pacientes) y hemorragia (2 pacientes).
a Infección del tracto respiratorio superior: infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, faringitis, rinitis, nasofaringitis, laringitis, amigdalitis y términos relacionados.
b Neumonía: neumonía, neumonía por SARS-CoV-2, infección de las vías respiratorias bajas, infiltración pulmonar y términos relacionados, incluyendo tipos específicos de infecciones.
c Covid-19: covid-19, neumonía por SARS-CoV-2, síndrome post-COVID-19 agudo, prueba de detección de SARS-CoV-2 positiva.
d Dolor musculoesquelético: dolor musculoesquelético, artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal, dolor óseo y molestia musculoesquelética.
e Hemorragia: todos los términos que comprenden hematoma, hemorragia, hemorrágico y términos relacionados que indiquen sangrado.
f Incluye múltiples términos similares de reacción adversa.
g Rash : erupción, dermatitis y términos relacionados.
h Hematoma: todos los términos que comprendan moretones, hematomas, contusión o equimosis.
i Fatiga: astenia, fatiga, letargo.

Las reacciones adversas de interés clínico que se produjeron en el <10 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA incluyeron infección urinaria (9 %), arritmia supraventricular (9 %) que incluyó fibrilación o aleteo auricular (4,6 %), dolor abdominal (8 %), cefalea (8 %), prurito (6,2 %), estreñimiento 5,9 %) y edema (4,6 %).

En la Tabla 15, se presenta una selección de anomalías de laboratorio de ALPINE.

Tabla 15: Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥20 %) que empeoraron con respecto al inicio en los pacientes que recibieron BRUKINSA en ALPINE

| Anomalia de laboratorio ^a | BRUKINSA | | Ibrutinib | |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Anomalías hematológicas | | | | |
| Disminución de los neutrófilos | 43 | 15 | 33 | 16 |
| Disminución de la hemoglobina | 28 | 4 | 32 | 3,7 |
| Aumento de los linfocitos | 24 | 19 | 26 | 19 |
| Disminución de las plaquetas | 22 | 4 | 24 | 3,4 |
| Anomalías químicas | | | | |
| Aumento de la glucosa | 52 | 5 | 29 | 2,8 |
| Aumento de la creatinina | 26 | 0,0 | 23 | 0,0 |
| Disminución del fosfato | 21 | 2,5 | 13 | 2,2 |
| Disminución del calcio | 21 | 0,6 | 29 | 0,0 |

^a El denominador empleado para calcular la tasa fue de 321 en el grupo de BRUKINSA, y varió de 320 a 321 en el grupo de ibrutinib, según el número de pacientes con un valor inicial y, al menos, un valor posterior al tratamiento. Los grados se basan en los criterios comunes de toxicidad para eventos adversos (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*, CTCAE) del National Cancer Institute (NCI).

Interacciones:

Inhibidores de CYP3A moderados y potentes:

Impacto clínico: La coadministración con un inhibidor de CYP3A moderado o potente aumenta la $C_{máx}$ y el AUC de zanubrutinib, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidades de BRUKINSA.

Prevención o manejo: Reducir la dosis de BRUKINSA cuando se coadministra con inhibidores de CYP3A moderados o potentes.

Inductores de CYP3A moderados y potentes:

Impacto clínico: La coadministración con un inductor de CYP3A moderado o potente disminuye la $C_{máx}$ y el AUC de zanubrutinib [ver Farmacología clínica], lo que puede reducir la eficacia de BRUKINSA.

Prevención o manejo:

- Evitar la coadministración de BRUKINSA con inductores potentes de CYP3A.
- Se debe evitar la coadministración de BRUKINSA con inductores moderados de CYP3A. Si estos inductores no se pueden evitar, la dosis de BRUKINSA se debe aumentar a 320 mg dos veces al día

Poblaciones Especiales:

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del riesgo

Basado en hallazgos en animales, BRUKINSA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles sobre el uso de BRUKINSA en mujeres embarazadas como para evaluar un riesgo asociado al medicamento de malformaciones congénitas mayores, aborto espontáneo o desenlaces adversos para la madre o el feto.

En estudios de reproducción animal, la administración oral de zanubrutinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis se asoció con malformación cardíaca fetal en aproximadamente, 5 veces la exposición humana (ver Datos).

Se debe aconsejar a las mujeres que deben evitar quedar embarazadas mientras estén tomando BRUKINSA. Si se utiliza BRUKINSA durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma BRUKINSA, se le debe informar el potencial daño al feto.

Se desconoce el riesgo subyacente estimado de anomalías congénitas mayores y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo subyacente de anomalías congénitas, aborto espontáneo u otros desenlaces adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo subyacente estimado de anomalías congénitas mayores y aborto espontáneo en los embarazos clínicamente reconocidos es 2% a 4% y 15% a 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

Se realizaron estudios de toxicidad para el desarrollo embriofetal tanto en ratas como en conejos. Se administró zanubrutinib por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogénesis en dosis de 30, 75 y 150 mg/kg/día.

Se observaron malformaciones en el corazón (corazones bicamerales y tricamerales) en todos los niveles de dosis en ausencia de toxicidad materna. La dosis de 30 mg/kg/día es, aproximadamente, 5 veces la exposición (AUC) en pacientes que reciben la dosis recomendada de 160 mg dos veces al día.

La administración de zanubrutinib a conejas preñadas durante el período de organogénesis en dosis de 30, 70 y 150 mg/kg/día produjo pérdida postimplantación con la dosis más alta. La dosis de 150 mg/kg es aproximadamente 32 veces la exposición (AUC) en pacientes que reciben la dosis recomendada y se asoció con toxicidad materna.

En un estudio de toxicidad en el desarrollo pre y postnatal, se administró zanubrutinib por vía oral a ratas en dosis de 30, 75 y 150 mg/kg/día desde la implantación hasta el destete. Las crías de los grupos de dosis intermedia y alta habían disminuido los pesos corporales antes del destete, y todos los grupos de dosis tuvieron hallazgos oculares adversos (p. ej., cataratas, protrusión ocular). La dosis de 30 mg/kg/día es aproximadamente 5 veces el AUC en pacientes que reciben la dosis recomendada.

Lactancia

Resumen de riesgo

No hay datos sobre la presencia de zanubrutinib ni sus metabolitos en la leche humana, ni sobre los efectos para el lactante ni los efectos para la producción de leche. Debido al potencial para reacciones adversas serias de BRUKINSA en el lactante, se debe aconsejar a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con BRUKINSA y durante al menos, dos semanas después de la última dosis.

Mujeres y hombres en edad fértil

BRUKINSA puede causar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Prueba de embarazo

Se recomienda realizar pruebas de embarazo en las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con BRUKINSA.

Anticoncepción

Mujeres

Se debe aconsejar a las pacientes de sexo femenino en edad fértil que utilicen anticoncepción efectiva durante el tratamiento con BRUKINSA y durante, al menos, una semana después de la última dosis de BRUKINSA. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se le debe informar el potencial daño al feto.

Hombres

Se debe aconsejar a los hombres que deben evitar engendrar un hijo mientras estén recibiendo BRUKINSA y durante, al menos, una semana después de la última dosis de BRUKINSA.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 1550 pacientes con WM y CLL/SLL, incluidos en los estudios clínicos con BRUKINSA, 61% eran ≥ 65 años de edad, y 22 % eran ≥ 75 años de edad. Los pacientes de ≥ 65 años tuvieron tasas numéricamente más altas de reacciones adversas de Grado 3 o superior y reacciones adversas serias (63 % y 47 %, respectivamente) que los pacientes de < 65 años (57 % y 36 %, respectivamente).

No se observaron diferencias generales en efectividad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se recomienda ninguna modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (CLcr ≥ 15 mL/min, estimada por Cockcroft-Gault). Controlar reacciones adversas de BRUKINSA en pacientes en diálisis [ver Farmacología clínica].

Insuficiencia hepática

Se recomienda la modificación de la dosis de BRUKINSA en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se ha evaluado la seguridad de BRUKINSA en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se recomienda modificación de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Se deben controlar las reacciones adversas a BRUKINSA en pacientes con insuficiencia hepática

Uso geriátrico

De los 1550 pacientes con WM y CLL/SLL, incluidos en los estudios clínicos con BRUKINSA, 61% eran ≥ 65 años de edad, y 22 % eran ≥ 75 años de edad. Los pacientes de ≥ 65 años tuvieron tasas numéricamente más altas de reacciones adversas de Grado 3 o superior y reacciones adversas serias (63 % y 47 %, respectivamente) que los pacientes de < 65 años (57 % y 36 %, respectivamente).

No se observaron

diferencias generales en efectividad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se recomienda ninguna modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (CLcr ≥ 15 mL/min, estimada por Cockcroft-Gault).

Controlar reacciones adversas de BRUKINSA en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

Se recomienda la modificación de la dosis de BRUKINSA en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se ha evaluado la seguridad de BRUKINSA en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se recomienda modificación de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Se deben controlar las reacciones adversas a BRUKINSA en pacientes con insuficiencia hepática

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

La dosis recomendada de BRUKINSA es 160 mg por vía oral dos veces al día o 320 mg por vía oral una vez al día hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

BRUKINSA se puede tomar con o sin alimentos. Se debe indicar a los pacientes que deben tragar las cápsulas enteras con agua. Se debe informar a los pacientes que no deben abrir, romper ni masticar las cápsulas.

Si se omite una dosis de BRUKINSA, se debe tomar tan pronto como sea posible en el mismo día y al día siguiente se debe retomar el horario normal.

Modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática

La dosis recomendada de BRUKINSA para pacientes con insuficiencia hepática severa es 80 mg por vía oral dos veces al día.

Modificaciones de dosis en caso de interacciones medicamentosas

Las modificaciones recomendadas de la dosis de BRUKINSA en caso de interacciones medicamentosas se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: Modificaciones de dosificación para el uso con inhibidores o inductores de CYP3A

| Fármaco coadministrado | Dosificación recomendada de BRUKINSA (Dosis inicial: 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día) |
|-----------------------------|--|
| Inhibidor potente de CYP3A | 80 mg una vez al día Interrumpir la administración de acuerdo a lo recomendado para reacciones adversas [ver Posología y modo de administración]. |
| Inhibidor moderado de CYP3A | 80 mg dos veces al día Modificar la dosis de acuerdo a lo recomendado para reacciones adversas [ver Posología y modo de administración]. |
| Inductor potente de CYP3A | Evitar el uso concomitante. |
| Inductor moderado de CYP3A | Evitar el uso concomitante. Si estos inductores no se pueden evitar, la dosis de BRUKINSA se debe aumentar a 320 mg dos veces al día. |

Después de la discontinuación de un inhibidor de CYP3A, o del inductor moderado de CYP3A4, retomar la dosis previa de BRUKINSA.

Modificaciones de la dosis para reacciones adversas

Las modificaciones recomendadas de dosificación de BRUKINSA para dosificación de BRUKINSA para reacciones adversas Grado 3 o mayor se presentan en la Tabla 7:

Tabla 7: Modificación recomendada de dosificación por reacción adversa

| Reacción Adversa | Ocurrencia de reacción adversa | Modificación de dosificación (Dosis de inicio: 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día) |
|---|--------------------------------|---|
| Toxicidades hematológicas [ver Advertencias y precauciones] | | |
| Neutropenia febril Grado 3 o Grado 4 Reducción de la cifra de plaquetas a 25.000-50.000/mm ³ con sangrado considerable Reducción de la cifra de neutrófilos a <500/mm ³ (durante más de 10 días consecutivos) Reducción de la cifra de plaquetas a <25.000/mm ³ (durante más de 10 días consecutivos) | Primera | Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se ha resuelto al Grado 1 o inferior o al estado basal: reanudar la administración de 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día. |
| | Segunda | Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se ha resuelto al Grado 1 o inferior o al estado basal: reanudar la administración con 80 mg dos veces al día o 160 mg una vez al día. |
| | Tercera | Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se ha resuelto a Grado 1 o inferior o al estado basal: reanudar la administración con 80 mg una vez al día. |
| | Cuarta | Discontinuar BRUKINSA |

| Toxicidades no hematológicas [ver Advertencias y precauciones y Reacciones adversas] | | |
|--|---------|---|
| Toxicidades no hematológicas graves o potencialmente mortales * | Primera | Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se ha resuelto al Grado 1 o inferior o al estado basal: reanudar la administración con 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día. ^a |
| | Segunda | Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se ha resuelto al Grado 1 o inferior o al estado basal: reanudar la administración con 80 mg dos veces al día o 160 mg una vez al día. |
| | Tercera | Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se ha resuelto al Grado 1 o inferior o al estado basal: reanudar la administración con 80 mg una vez al día. |
| | Cuarta | Discontinuar BRUKINSA |

a Evaluar el beneficio/riesgo antes de reanudar tratamiento con la misma dosis para una toxicidad no hematológica Grado 4.

La linfocitosis asintomática no se debe considerar como una reacción adversa, y estos pacientes deben continuar tomando BRUKINSA.

Condición de venta: Venta libre

Norma Farmacológica: 6.0.0.0N10

| ATC | PRINCIPIO ACTIVO | FORMA FARMACÉUTICA | CONCENTRACIÓN |
|---------|------------------|--------------------|---------------|
| L01EL03 | ZANUBRUTINIB | CÁPSULA DURA | 80 mg |

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3.1 del producto BRUKINSA se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

En cuanto a la declaración de nueva entidad química y protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, la Sala encuentra que el principio activo zanubrutinib es el tercero de los inhibidores de tirosin quinasa de Bruton, con quienes comparte mecanismo de acción y actividad farmacológica, a uno de los cuales (ibrutinib) le venció la protección del mencionado Decreto en septiembre de 2020, por lo cual, la Sala recomienda negar la solicitud de declaración de nueva entidad química con protección de datos.

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.

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

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. FORXIGA® 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20067183
Radicado : 20231179937
Fecha : 10/07/2023
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada comprimido contiene 12.3 mg de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Diabetes mellitus tipo 2 forxiga® está indicado como:

- Monoterapia: forxiga® está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Adición al tratamiento con otros fármacos: forxiga® está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico. para los resultados de los estudios con respecto a la combinación de

terapias, efectos en el control glucémico, acontecimientos cardiovasculares y renales, así como las poblaciones estudiadas.

- Falla cardíaca forxiga® (dapagliflozina) está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40%, que vengan siendo controlados con terapia de base y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.
- Enfermedad renal crónica forxiga® está indicado como terapia de adición en pacientes adultos con enfermedad renal crónica con diabetes mellitus tipo 2 y/o enfermedad cardiovascular.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto Versión ID-005032974 v1.0 allegado mediante radicado 20231179937
- IPP Versión ID-004009449 v5.0 allegado mediante radicado 20231179937

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, mediante Radicado 20231179937 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita modificación de indicaciones, y aprobación de inserto Versión ID-005032974 v1.0 e IPP Versión ID-004009449 v5.0 allegados mediante Radicado 20231179937, para el producto dapagliflozina (FORXIGA®) 10 mg tableta recubierta.

Allega como soporte el Estudio (DAPA-CKD) que evaluó el efecto de dapagliflozina sobre los resultados renales y mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 25 a ≤ 75 ml/min/1,73 m² y albuminuria (CACo ≥ 200 y ≤ 5.000 mg/g) para determinar el efecto de dapagliflozina en comparación con placebo, cuando se añade a un tratamiento convencional previo establecido, sobre la incidencia en la variable compuesta de:

- disminución sostenida $\geq 50\%$ de la TFGe,
- alcanzar la enfermedad renal terminal (ERT), definida como una TFGe sostenida <15 ml/min/1,73 m² o tratamiento crónico de diálisis o recepción de un trasplante renal,
- muerte cardiovascular o renal.

De 4.304 pacientes, 2.152 fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg y 2.152 a placebo, y se les realizó un seguimiento durante una mediana de 28.5 meses. El tratamiento se mantuvo si la TFGe disminuía a niveles por debajo de 25 ml/min/1,73 m² durante el estudio y podía ser continuado en casos en los que se necesitó diálisis.

La edad media de la población de estudio fue de 61.8 años, 66.9% eran hombres. En el momento inicial, la TFGe media fue de 43.1 ml/min/1,73 m² y la mediana del CACo fue 949.3 mg/g, el 44,1% de los pacientes presentaba una TFGe de 30 a < 45 ml/min/1.73 m² y el 14.5% presentaba una TFGe < 30 ml/min/1.73 m². El 67.5% de los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2. Los pacientes estaban con tratamiento convencional (SOC); el 97% de los pacientes fueron tratados con un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de angiotensina (ARA).

Durante una mediana de 2.4 años, se produjo un evento de criterio de valoración compuesto primario en 197 pacientes (9.2 %) del grupo de dapagliflozina y en 312 pacientes (14.5 %) del grupo placebo, con una reducción del riesgo relativo (RRR) del 39 % en el grupo de dapagliflozina (HR 0.61; IC del 95 %: 0.51-0.72; P < 0.001). Dapagliflozina fue superior a placebo en la prevención de la variable primaria compuesta como lo muestra la gráfica Kaplan-Meier para el tiempo hasta el primer evento, comenzando a los 4 meses y manteniéndose hasta el final del estudio.

Dapagliflozina también redujo la incidencia de la variable compuesta por una disminución sostenida $\geq 50\%$ de la TFGe, enfermedad renal terminal o muerte renal, así como la variable compuesta por muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca. El tratamiento con dapagliflozina mejoró la supervivencia global en pacientes con enfermedad renal crónica con una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa. La tasa de eventos se presenta como el número de sujetos con evento por 100 pacientes-año de seguimiento. Las estimaciones del coeficiente de riesgo no se presentan para subgrupos con menos de 15 eventos en total, combinando ambos brazos.

Las incidencias de EA y EA graves fueron similares en general en los grupos de dapagliflozina y placebo. No se reportó cetoacidosis diabética en ningún participante que recibió dapagliflozina ni en 2 pacientes que recibieron placebo. No se observó cetoacidosis diabética ni hipoglucemia grave en participantes sin diabetes tipo 2. Se confirmó un caso de gangrena de Fournier en el grupo placebo.

Por lo anterior, la Sala aprobar la modificación de indicaciones para dapagliflozina con la siguiente información así:

Diabetes mellitus tipo 2

Dapagliflozina (Forxiga®) está indicado como:

- **Monoterapia:** Dapagliflozina (Forxiga®) está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- **Adición al tratamiento con otros fármacos:** Dapagliflozina (Forxiga®) está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

Falla cardíaca

Dapagliflozina (Forxiga®) está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática,

que vengán siendo controlados con terapia de base y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

Enfermedad renal crónica

Dapagliflozina (Forxiga®) está indicado en pacientes adultos como tratamiento de la enfermedad renal crónica **en riesgo de progresión**.

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

3.4.1.2. REAMPLA® 75 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20196171
Radicado : 20231219017
Fecha : 16/08/2023
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Palbociclib 75 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- con letrozol como tratamiento inicial, endocrino de base, en mujeres postmenopáusicas;
- con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

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 / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Fertilidad, embarazo y lactancia
- Efectos para conducir y manejar maquinaria.
- Inserto Versión LL-PLD_Col_CDSv15.0_16.0_02Nov2022_04Ene2023_v1 allegado mediante radicado 20231219017.

- IPP Versión LLD_Col_CDSv15.0_16.0_02Nov2022_04Ene2023_v1 allegado mediante radicado 20231219017.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231219017 el interesado allega respuesta al AUTO No. 2021011108 de 18-Ago-2021, según el Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB numeral 3.4.1.6., de la solicitud de modificaciones de indicaciones, dosificación / grupo etario, de precauciones o advertencias, de reacciones adversas, de interacciones, fertilidad, embarazo y lactancia, Efectos para conducir y manejar maquinaria y aprobación de inserto Versión LL-PLD e ipp Versión LLD, Col_CDSv15.0_16.0_02Nov2022_04Ene2023_v1 allegado mediante Radicado 20231219017.

En la respuesta el interesado comenta que, dado que el objetivo principal de IRIS fue describir los datos demográficos de los pacientes, las características clínicas, los patrones de tratamiento y los resultados clínicos de las pacientes adultas con HR + / HER2-ABC / MBC que han recibido tratamientos combinados con palbociclib de acuerdo con las indicaciones regionales autorizadas en entornos del mundo real en varios países. El estudio no fue diseñado para evaluar exhaustivamente la seguridad de las combinaciones de palbociclib.

En IRIS USA (n = 652), el letrozol fue la terapia de adición (pareja) más comúnmente utilizada con palbociclib para los tratamientos endocrinos iniciales en este estudio, reportado para el 79,4% de los pacientes que recibieron un Inhibidor de Aromatasa (IA); otros IA utilizados en combinación con palbociclib incluyeron anastrozol (15,3%) y exemestano (5,3%). La mayoría de los pacientes (75,5%) comenzaron el tratamiento con palbociclib 125 mg/día como se recomienda en la información de para prescribir de USA; la mayoría de los pacientes (83,9%) permanecieron con esta dosis. En general, solo se requirieron ajustes de dosis en el 17,3% de los pacientes, el 19,7% de los pacientes con palbociclib + AI y el 14,4% de los pacientes con palbociclib + fulvestrant. En IRIS Latinoamérica (n = 647 de Argentina, México, Costa Rica, Perú, Chile y Panamá), el letrozol fue el IA más comúnmente prescrito en combinación con palbociclib (89,3%) seguido de anastrozol (7,7% y exemestano (3,0%). La dosis inicial prescrita con más frecuencia fue 125 mg/día para ambas terapias combinadas: 93,9% P + AI y 94,1% para pacientes P + F. Se produjeron reducciones de dosis de 125 mg/día en el 19,6% de los pacientes que recibieron P + AI y 13,2% de pacientes que recibieron P + F. En esta evaluación del mundo real de los resultados clínicos en pacientes de USA y América Latina con HR + / HER2-ABC / MBC, el tratamiento con palbociclib en combinación con un AI o fulvestrant demostró una eficacia favorable en términos de ausencia de progresión y tasas de supervivencia.

Por otra parte, hay tres inhibidores de la aromatasa de tercera generación (letrozol, anastrozol y exemestano) que se utilizan en el cáncer de mama y múltiples estudios comparativos indican que la eficacia y la seguridad son similares entre los tres inhibidores de aromatasa tal como se encuentra recomendado en las Guías de Prácticas Clínicas ESO-ESMO, ABC5, ASCO y la NCCN.

Adicionalmente, la combinación de palbociclib + inhibidores de aromatasa han sido aprobados para pacientes con HR + / HER2-ABC / MBC en más de 74 países y, se recomienda en las guías que incluyen ESMO, ASCO y NCCN. Palbociclib + AI (independientemente del IA); fueron utilizados como parte del entorno adyuvante en el 50% y el 67% de las pacientes inscritas en 2 grandes ensayos de cáncer de mama temprano y no se informaron diferencias de seguridad entre las diversas combinaciones.

Palbociclib + terapia endocrina (incluidos: exemestano, anastrozol, letrozol y fulvestrant) se está examinando prospectivamente en un estudio del mundo real en pacientes con HR + / HER2-ABC / MBC y los análisis intermedios indican que el perfil de seguridad observado en el entorno del mundo real es similar a lo informado en los ensayos clínicos, destacando el efecto constante de palbociclib.

La combinación de palbociclib + exemestano se examinó en 2 ensayos (Young Pearl y Pearl) en pacientes con HR +/- HER2-ABC / MBC. La seguridad de esta combinación informada en estos ensayos fue similar a la seguridad observada de palbociclib + letrozol en el estudio clínico PALOMA 2. Además, la seguridad pareció ser similar entre palbociclib + exemestano y palbociclib + fulvestrant en el estudio de Pearl. Además, la combinación de palbociclib pareció ser eficaz en el tratamiento de estos pacientes, pero los brazos de comparación fueron contra capecitabina y no exemestano o fulvestrant en monoterapia. No se espera una interacción farmacológica clínicamente significativa entre anastrozol o exemestano y palbociclib según los 47 análisis de los efectos del anastrozol, exemestano y palbociclib sobre las vías metabólicas o los sistemas transportadores.

Las guías de práctica clínica publicadas y los datos bibliográficos respaldan la intercambiabilidad de los inhibidores de la aromatasa (letrozol, anastrozol y exemestano) administrados como agentes únicos dentro del continuo de tratamiento de cáncer de mama HR + / HER2-ABC / MBC.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones

Palbociclib (Reampla®) está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- **con un inhibidor de la aromatasa (anastrozol, letrozol o exemestano) como terapia inicial de base endocrina; o**
- **con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.**

Modificación de dosificación / grupo etario

Posología y método de administración

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una tableta de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

50

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, el inhibidor de la aromatasas debe administrarse de acuerdo con la dosis informada en la información de prescripción aprobada.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a partir de entonces, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Las tabletas de REAMPLA® pueden ser ingeridas con o sin alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las tabletas de REAMPLA® deben ingerirse completas (las tabletas no se deben masticar, aplastar ni partir antes de su ingesta). No se debe ingerir ninguna tableta si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio y durante el tratamiento combinado de palbociclib más el inhibidor de la aromatasas/fulvestrant, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas también deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal de la dosis/demora de los ciclos, y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos

| Nivel de dosis | Dosis |
|----------------------------|------------|
| Dosis recomendada | 125 mg/día |
| Primera reducción de dosis | 100 mg/día |
| Segunda reducción de dosis | 75 mg/día* |

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

| Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas | |
|---|---|
| <p>Monitoree los hemogramas completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el Día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.</p> <p>Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los hemogramas completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.</p> | |
| Grado de CTCAE | Modificaciones de la Dosis |
| Grado 1 o 2 | No se requiere ajuste de la dosis |
| Grado 3 ^a | <p>Día 1 del ciclo: Suspender REAMPLA®, hasta recuperación a Grado ≤ 2, repetir hemograma completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a Grado ≤ 2, comenzar el próximo ciclo a la misma dosis.</p> <p>Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza el Grado 3 en el Día 15, continúe la administración de REAMPLA® a la dosis actual para completar el ciclo y repita hemograma completo en el Día 22. Si se alcanza Grado 4 en el Día 22, siga las guías de modificación de dosis para Grado 4. Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (> 1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia Grado 3 recurrente en el Día 1 de los ciclos subsecuentes.</p> |
| ANC Grado 3 ^b (< 1000 a 500/mm ³) + Fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección | <p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2. <i>Reanude en la dosis inferior siguiente.</i></p> |
| Grado 4 ^a | <p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2. <i>Reanude en la dosis inferior siguiente.</i></p> |

Grado según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LIN - 1500/mm³; Grado 2: ANC 1000 - < 1500/mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000/mm³; Grado 4: ANC < 500/mm³).

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; LIN = Límite Inferior Normal.

a. La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.ej., infecciones oportunistas).

b. Grado 1: ANC < LIN - 1500/mm³; Grado 2: ANC 1000 - < 1500/mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000/mm³; Grado 4: ANC < 500/mm³).

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® - Toxicidades no hematológicas

| Grado de CTCAE | Modificaciones de la Dosis |
|--|--|
| Grado 1 o 2 | No se requiere ajuste de la dosis. |
| Toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico) | <p>Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grado ≤ 1; • Grado ≤ 2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente). <p>Reanude en la dosis inferior siguiente.</p> |

Grado según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o neumonitis

Poblaciones Especiales

Población de pacientes de edad avanzada: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥ 65 años.

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de < 18 años.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el Esquema 3/1

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (depuración de creatinina [CrCl] ≥ 15 mL/min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes.

Modificación de precauciones y advertencias:

Neutropenia

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la mediana de duración de la neutropenia de Grado ≥ 3 fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el Día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle el hemograma completo para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de Grado 3 o 4.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Pueden producirse EPI y/o neumonitis graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK 4/6), incluido REAMPLA® cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En todos los ensayos clínicos, el 1,4% de los pacientes tratados con REAMPLA® presentaron EPI/neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía Grado 3 y no se informaron casos mortales o de Grado 4. Se han observado casos adicionales de EPI/neumonitis en el entorno posterior a la comercialización, con muertes reportadas.

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y se sospecha que desarrollaron EPI/neumonitis, interrumpa REAMPLA® de inmediato y evalúe al paciente. Suspenda permanentemente REAMPLA® en pacientes con EPI grave o neumonitis.

Infecciones

Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones de cualquier grado a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en los grupos comparadores respectivos (36,9%). Ocurrieron infecciones de Grado 3 y 4 en 4,4% y 0,7% respectivamente, de los pacientes tratados con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado.

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

Modificación de reacciones adversas

Reacciones adversas

El perfil general de seguridad de REAMPLA® se basa en datos agrupados obtenidos de 872 pacientes los cuales recibieron palbociclib en combinación con terapia endocrina (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en pacientes HR-positivos, HER2-negativos avanzados o de cáncer de mama metastásico.

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas al medicamento para palbociclib a partir del conjunto de datos de 3 estudios aleatorizados dentro de cada clasificación por órganos y sistemas (SOC) por orden decreciente de gravedad médica.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Reacciones Adversas al Medicamento^a |
|--|---|
| Infecciones e infestaciones | Infecciones^b |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia febril Neutropenia^c Leucopenia^d Anemia^e Trombocitopenia^f |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Disminución del apetito |
| Trastornos del sistema nervioso | Disgeusia |
| Trastornos oculares | Visión borrosa Aumento de la lagrimación Sequedad ocular |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | EPI/Neumonitis*,ⁱ Epistaxis |
| Trastornos gastrointestinales | Estomatitis^g Náuseas Diarrea Vómitos |
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos | Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar* Erupciónh Alopecia Sequedad cutánea |
| Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración | Fatiga Astenia Pirexia |
| Investigaciones | Incremento de AST Incremento de ALT |

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Reacciones Adversas al Medicamento^a |
|---|---|
|---|---|

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; EPI = Enfermedad Pulmonar Intersticial.

*Reacción adversa (RAM) identificada posterior a la comercialización.

- a. Los términos preferidos (TP) se listan según MedDRA 25.1.
- b. **INFECCIONES** incluye todos los TP que son parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones.
- c. **NEUTROPENIA** incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.
- d. **LEUCOPENIA** incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.
- e. **ANEMIA** incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución del hematocrito.
- f. **TROMBOCITOPENIA** incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.
- g. **ESTOMATITIS** incluye los siguientes TP: Úlcera aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, Inflamación de las mucosas, Dolor oral, Trastorno orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.
- h. **ERUPCIÓN** incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción maculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción cutánea tóxica.
- i. **EPI/Neumonitis**: Incluye cualquier TP reportado que sea parte de la consulta Estandarizada de MedDRA de Enfermedad Pulmonar Intersticial (limitada).

Las reacciones adversas a medicamentos más comunes ($\geq 20\%$) de cualquier grado informadas en pacientes que recibieron palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, trombocitopenia, alopecia y diarrea.

Las reducciones de dosis debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 34,4% de los pacientes que recibieron REAMPLA[®] en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en el 4,1% de los pacientes que recibieron REAMPLA[®] en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) reportadas en pacientes que recibieron palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4,6%) y neutropenia febril (1,3%).

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) reportadas en pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant (Estudio 3) fueron infecciones (4,1%), pirexia (1,4%) y neutropenia (1,2%).

Modificación de interacciones

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción
Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y la enzima sulfotransferasa (SULT) SULT2A1. In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de los inhibidores de CYP3A

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco-fármaco (DDI, por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg de REAMPLA® aumentó la exposición total (ABC_{inf} , área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática) y la concentración máxima observada en plasma ($C_{máx}$) de palbociclib en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de palbociclib si se administra sola. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptán, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo, voriconazol, y toronja o jugo de toronja.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de los inductores de CYP3A

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis de 600 mg de rifampicina, un inductor potente de CYP3A, con una dosis única de 125 mg de palbociclib disminuyó el ABC_{inf} y la $C_{máx}$ de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de palbociclib administrada sola.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indica que la coadministración de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinil, un inductor moderado de CYP3A, con una dosis única de REAMPLA® disminuyó el ABC_{inf} y la $C_{máx}$ de palbociclib en un 32% y un 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de palbociclib administrada sola.

Se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, enzalutamida, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan.

La coadministración de un inductor moderado de CYP3A (modafinil) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en pacientes saludables en un 32%. Los inductores moderados de CYP3A (p.ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina) pueden ser usados concurrentemente con REAMPLA® cuando no existan alternativas. No se requiere ajuste de dosis.

Efecto de los agentes que reducen el ácido

La coadministración de múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés) rabeprazol con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® en ayunas no tuvo ningún efecto sobre la velocidad y el grado de absorción de palbociclib en comparación con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® administrada sola.

Efecto de REAMPLA® en otros medicamentos

Palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo de CYP3A después de la administración de una dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de DDI en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABC_{inf} y la $C_{máx}$ de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, en comparación con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Letrozol: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no se encontraron interacciones medicamentosas entre palbociclib y letrozol cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Fulvestrant: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Goserelina: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Tamoxifeno: Los datos de un estudio de DDI en sujetos masculinos sanos indicaron que las exposiciones de palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

Estudios in vitro con transportadores

Las evaluaciones *in vitro* indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores de fármacos glucoproteína P (P-gp, sistémicamente), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. *In vitro*, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones relevantes clínicamente, así como el potencial de inhibir P-gp o BCRP en el tracto gastrointestinal a concentraciones relevantes clínicamente. Con base en los datos *in vitro*, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

En estudios preclínicos, no se presentaron efectos en el ciclo estral (ratas hembra) ni el apareamiento en ratas. No obstante, no se han obtenido datos clínicos respecto de la fertilidad en mujeres.

Mujeres en edad fértil/Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados con REAMPLA® en mujeres embarazadas. Según los hallazgos realizados en animales y el mecanismo de acción, palbociclib puede dañar al feto si se le administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, palbociclib resultó fetotóxico en dosis tóxicas para la madre. No se recomienda el uso de REAMPLA® durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Las mujeres en edad fértil que están recibiendo este medicamento deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y por lo menos durante 21 días luego de haberlo finalizado.

Lactancia

No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de REAMPLA® sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos en el niño alimentado con leche materna. Se desconoce si palbociclib se excreta en la leche humana. Las pacientes que reciben palbociclib no deben amamantar.

Efectos para conducir y manejar maquinaria.

No se han realizado estudios con REAMPLA® sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria. Sin embargo, los pacientes que presenten fatiga mientras toman REAMPLA® deben tener precaución a la hora de conducir u operar maquinaria.

Adicionalmente, la Sala recomienda que el presente concepto aplica para los medicamentos con principio activo anastrozol, letrozol y exemestano, por tanto, los titulares deben hacer el trámite correspondiente para la inclusión de la indicación:

“está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- ***con un inhibidor de la aromatasa (anastrozol, letrozol o exemestano) como terapia inicial de base endocrina; o***
- ***con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.”***

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

3.4.1.3. REAMPLA® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20195993
Radicado : 20231219027
Fecha : 16/08/2023
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Palbociclib 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- con letrozol como tratamiento inicial, endocrino de base, en mujeres postmenopáusicas;
- con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

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 / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión LL-PLD_Col_CDSv15.0_16.0_02Nov2022_04Ene2023_v1 allegado mediante radicado 20231219027.
- IPP Versión LLD_Col_CDSv15.0_16.0_02Nov2022_04Ene2023_v1 allegado mediante radicado 20231219027.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231219017 el interesado solicita de modificaciones de indicaciones, dosificación / grupo etario, de precauciones y advertencias, de reacciones adversas e interacciones, asimismo, aprobación de inserto Versión LL-PLD_Col_CDSv15.0_16.0_02Nov2022_04Ene2023_v1 y la información para prescribir Inserto Versión LL-

PLD_Col_CDSv15.0_16.0_02Nov2022_04Ene2023_v1 allegado mediante radicado 20231219027.

En la respuesta el interesado comenta que, dado que el objetivo principal de IRIS fue describir los datos demográficos de los pacientes, las características clínicas, los patrones de tratamiento y los resultados clínicos de las pacientes adultas con HR + / HER2-ABC / MBC que han recibido tratamientos combinados con palbociclib de acuerdo con las indicaciones regionales autorizadas en entornos del mundo real en varios países. El estudio no fue diseñado para evaluar exhaustivamente la seguridad de las combinaciones de palbociclib.

En IRIS USA (n = 652), el letrozol fue la terapia de adición (pareja) más comúnmente utilizada con palbociclib para los tratamientos endocrinos iniciales en este estudio, reportado para el 79,4% de los pacientes que recibieron un Inhibidor de Aromatasa (IA); otros IA utilizados en combinación con palbociclib incluyeron anastrozol (15,3%) y exemestano (5,3%). La mayoría de los pacientes (75,5%) comenzaron el tratamiento con palbociclib 125 mg/día como se recomienda en la información de para prescribir de USA; la mayoría de los pacientes (83,9%) permanecieron con esta dosis. En general, solo se requirieron ajustes de dosis en el 17,3% de los pacientes, el 19,7% de los pacientes con palbociclib + AI y el 14,4% de los pacientes con palbociclib + fulvestrant. En IRIS Latinoamérica (n = 647 de Argentina, México, Costa Rica, Perú, Chile y Panamá), el letrozol fue el IA más comúnmente prescrito en combinación con palbociclib (89,3%) seguido de anastrozol (7,7% y exemestano (3,0%). La dosis inicial prescrita con más frecuencia fue 125 mg/día para ambas terapias combinadas: 93,9% P + AI y 94,1% para pacientes P + F. Se produjeron reducciones de dosis de 125 mg/día en el 19,6% de los pacientes que recibieron P + AI y 13,2% de pacientes que recibieron P + F. En esta evaluación del mundo real de los resultados clínicos en pacientes de USA y América Latina con HR + / HER2-ABC / MBC, el tratamiento con palbociclib en combinación con un AI o fulvestrant demostró una eficacia favorable en términos de ausencia de progresión y tasas de supervivencia.

Por otra parte, hay tres inhibidores de la aromatasa de tercera generación (letrozol, anastrozol y exemestano) que se utilizan en el cáncer de mama y múltiples estudios comparativos indican que la eficacia y la seguridad son similares entre los tres inhibidores de aromatasa tal como se encuentra recomendado en las Guías de Prácticas Clínicas ESO-ESMO, ABC5, ASCO y la NCCN.

Adicionalmente, la combinación de palbociclib + inhibidores de aromatasa han sido aprobados para pacientes con HR + / HER2-ABC / MBC en más de 74 países y, se recomienda en las guías que incluyen ESMO, ASCO y NCCN. Palbociclib + AI (independientemente del IA); fueron utilizados como parte del entorno adyuvante en el 50% y el 67% de las pacientes inscritas en 2 grandes ensayos de cáncer de mama temprano y no se informaron diferencias de seguridad entre las diversas combinaciones.

Palbociclib + terapia endocrina (incluidos: exemestano, anastrozol, letrozol y fulvestrant) se está examinando prospectivamente en un estudio del mundo real en pacientes con HR

+ / HER2-ABC / MBC y los análisis intermedios indican que el perfil de seguridad observado en el entorno del mundo real es similar a lo informado en los ensayos clínicos, destacando el efecto constante de palbociclib.

La combinación de palbociclib + exemestano se examinó en 2 ensayos (Young Pearl y Pearl) en pacientes con HR +/- HER2-ABC / MBC. La seguridad de esta combinación informada en estos ensayos fue similar a la seguridad observada de palbociclib + letrozol en el estudio clínico PALOMA 2. Además, la seguridad pareció ser similar entre palbociclib + exemestano y palbociclib + fulvestrant en el estudio de Pearl. Además, la combinación de palbociclib pareció ser eficaz en el tratamiento de estos pacientes, pero los brazos de comparación fueron contra capecitabina y no exemestano o fulvestrant en monoterapia. No se espera una interacción farmacológica clínicamente significativa entre anastrozol o exemestano y palbociclib según los 47 análisis de los efectos del anastrozol, exemestano y palbociclib sobre las vías metabólicas o los sistemas transportadores.

Las guías de práctica clínica publicadas y los datos bibliográficos respaldan la intercambiabilidad de los inhibidores de la aromatasa (letrozol, anastrozol y exemestano) administrados como agentes únicos dentro del continuo de tratamiento de cáncer de mama HR + / HER2-ABC / MBC.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

Palbociclib (Reampla®) está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- **con un inhibidor de la aromatasa (anastrozol, letrozol o exemestano) como terapia inicial de base endocrina; o**
- **con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.**

Modificación de dosificación / grupo etario

Posología y método de administración

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una tableta de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, el inhibidor de la aromatasa debe administrarse de acuerdo con la dosis informada en la información de prescripción aprobada.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a partir

62

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de entonces, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Las tabletas de REAMPLA® pueden ser ingeridas con o sin alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las tabletas de REAMPLA® deben ingerirse completas (las tabletas no se deben masticar, aplastar ni partir antes de su ingesta). No se debe ingerir ninguna tableta si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio y durante el tratamiento combinado de palbociclib más el inhibidor de la aromatasas/fulvestrant, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas también deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal de la dosis/demora de los ciclos, y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos

| Nivel de dosis | Dosis |
|----------------------------|------------|
| Dosis recomendada | 125 mg/día |
| Primera reducción de dosis | 100 mg/día |
| Segunda reducción de dosis | 75 mg/día* |

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas

| <p>Monitoree los hemogramas completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el Día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.</p> <p>Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los hemogramas completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.</p> | |
|---|-----------------------------------|
| Grado de CTCAE | Modificaciones de la Dosis |
| Grado 1 o 2 | No se requiere ajuste de la dosis |

| Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas | |
|--|---|
| Grado 3^a | <p>Día 1 del ciclo: Suspender REAMPLA®, hasta recuperación a Grado ≤ 2, repetir hemograma completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a Grado ≤ 2, comenzar el próximo ciclo a la misma dosis.</p> <p>Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza el Grado 3 en el Día 15, continúe la administración de REAMPLA® a la dosis actual para completar el ciclo y repita hemograma completo en el Día 22. Si se alcanza Grado 4 en el Día 22, siga las guías de modificación de dosis para Grado 4. Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (> 1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia Grado 3 recurrente en el Día 1 de los ciclos subsecuentes.</p> |
| ANC Grado 3^b (< 1000 a 500/mm³) + Fiebre ≥ 38,5 °C y/o infección | <p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2). <i>Reanude en la dosis inferior siguiente.</i></p> |
| Grado 4^a | <p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2. <i>Reanude en la dosis inferior siguiente.</i></p> |

Grado según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LIN - 1500/mm³; Grado 2: ANC 1000 - < 1500/mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000/mm³; Grado 4: ANC < 500/mm³).

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; LIN = Límite Inferior Normal.

a. La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.ej., infecciones oportunistas).

b. Grado 1: ANC < LIN - 1500/mm³; Grado 2: ANC 1000 - < 1500/mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000/mm³; Grado 4: ANC < 500/mm³).

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® - Toxicidades no hematológicas

| Grado de CTCAE | Modificaciones de la Dosis |
|--|---|
| Grado 1 o 2 | No se requiere ajuste de la dosis. |
| Toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico) | <p>Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grado ≤ 1; • Grado ≤ 2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente). |

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® - Toxicidades no hematológicas

| Grado de CTCAE | Modificaciones de la Dosis |
|----------------|---|
| | Reanude en la dosis inferior siguiente. |

Grado según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o neumonitis

Poblaciones Especiales

Población de pacientes de edad avanzada: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥ 65 años.

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de < 18 años.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el Esquema 3/1

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (depuración de creatinina [CrCl] ≥ 15 mL/min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes.

Modificación de precauciones y advertencias:

Neutropenia

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la mediana de duración de la neutropenia de Grado ≥ 3 fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el Día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle el hemograma completo para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de Grado 3 o 4.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Pueden producirse EPI y/o neumonitis graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK 4/6), incluido REAMPLA® cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En todos los ensayos clínicos, el 1,4% de los pacientes tratados con REAMPLA® presentaron EPI/neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía Grado 3 y no se informaron casos mortales o de Grado 4. Se han observado casos adicionales de EPI/neumonitis en el entorno posterior a la comercialización, con muertes reportadas.

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y se sospecha que desarrollaron EPI/neumonitis, interrumpa REAMPLA® de inmediato y evalúe al paciente. Suspenda permanentemente REAMPLA® en pacientes con EPI grave o neumonitis.

Infecciones

Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones de cualquier grado a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en los grupos comparadores respectivos (36,9%). Ocurrieron infecciones de Grado 3 y 4 en 4,4% y 0,7% respectivamente, de los pacientes tratados con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado.

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

Modificación de reacciones adversas

El perfil general de seguridad de REAMPLA® se basa en datos agrupados obtenidos de 872 pacientes los cuales recibieron palbociclib en combinación con terapia endocrina (N

= 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en pacientes HR-positivos, HER2-negativos avanzados o de cáncer de mama metastásico.

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas al medicamento para palbociclib a partir del conjunto de datos de 3 estudios aleatorizados dentro de cada clasificación por órganos y sistemas (SOC) por orden decreciente de gravedad médica.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Reacciones Adversas al Medicamento^a |
|--|--|
| Infecciones e infestaciones | Infecciones^b |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia febril Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Disminución del apetito |
| Trastornos del sistema nervioso | Disgeusia |
| Trastornos oculares | Visión borrosa Aumento de la lagrimación Sequedad ocular |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | EPI/Neumonitis*, ⁱ Epistaxis |
| Trastornos gastrointestinales | Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos |
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos | Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar* Erupción ^h Alopecia Sequedad cutánea |
| Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración | Fatiga Astenia Pirexia |
| Investigaciones | Incremento de AST Incremento de ALT |

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; EPI = Enfermedad Pulmonar Intersticial.

*Reacción adversa (RAM) identificada posterior a la comercialización.

a. Los términos preferidos (TP) se listan según MedDRA 25.1.

b. INFECCIONES incluye todos los TP que son parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones.

c. NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Reacciones Adversas al Medicamento^a |
|---|---|
| d. LEUCOPENIA | incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos. |
| e. ANEMIA | incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución del hematocrito. |
| f. TROMBOCITOPENIA | incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas. |
| g. ESTOMATITIS | incluye los siguientes TP: Úlcera aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, Inflamación de las mucosas, Dolor oral, Trastorno orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis. |
| h. ERUPCIÓN | incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción maculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción cutánea tóxica. |
| i. EPI/Neumonitis: | Incluye cualquier TP reportado que sea parte de la consulta Estandarizada de MedDRA de Enfermedad Pulmonar Intersticial (limitada). |

Las reacciones adversas a medicamentos más comunes ($\geq 20\%$) de cualquier grado informadas en pacientes que recibieron palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, trombocitopenia, alopecia y diarrea.

Las reducciones de dosis debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 34,4% de los pacientes que recibieron REAMPLA[®] en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en el 4,1% de los pacientes que recibieron REAMPLA[®] en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) reportadas en pacientes que recibieron palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4,6%) y neutropenia febril (1,3%).

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) reportadas en pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant (Estudio 3) fueron infecciones (4,1%), pirexia (1,4%) y neutropenia (1,2%).

Modificación de interacciones

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y la enzima sulfotransferasa (SULT) SULT2A1. In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de los inhibidores de CYP3A

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco-fármaco (DDI, por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de

itraconazol con una dosis única de 125 mg de REAMPLA® aumentó la exposición total (ABC_{inf} , área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática) y la concentración máxima observada en plasma ($C_{máx}$) de palbociclib en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de palbociclib si se administra sola. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptán, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo, voriconazol, y toronja o jugo de toronja.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de los inductores de CYP3A

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis de 600 mg de rifampicina, un inductor potente de CYP3A, con una dosis única de 125 mg de palbociclib disminuyó el ABC_{inf} y la $C_{máx}$ de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de palbociclib administrada sola.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indica que la coadministración de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinil, un inductor moderado de CYP3A, con una dosis única de REAMPLA® disminuyó el ABC_{inf} y la $C_{máx}$ de palbociclib en un 32% y un 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de palbociclib administrada sola.

Se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, enzalutamida, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan.

La coadministración de un inductor moderado de CYP3A (modafinil) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en pacientes saludables en un 32%. Los inductores moderados de CYP3A (p.ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina) pueden ser usados concurrentemente con REAMPLA® cuando no existan alternativas. No se requiere ajuste de dosis.

Efecto de los agentes que reducen el ácido

La coadministración de múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés) rabeprazol con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® en ayunas no tuvo ningún efecto sobre la velocidad y el grado de absorción de palbociclib en comparación con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® administrada sola.

Efecto de REAMPLA® en otros medicamentos

Palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo de CYP3A después de la administración de una dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de DDI en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis

de palbociclib aumentó los valores del ABC_{inf} y la $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, en comparación con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Letrozol: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no se encontraron interacciones medicamentosas entre palbociclib y letrozol cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Fulvestrant: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Goserelina: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Tamoxifeno: Los datos de un estudio de DDI en sujetos masculinos sanos indicaron que las exposiciones de palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

Estudios in vitro con transportadores

Las evaluaciones *in vitro* indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores de fármacos glucoproteína P (P-gp, sistémicamente), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. *In vitro*, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones relevantes clínicamente, así como el potencial de inhibir P-gp o BCRP en el tracto gastrointestinal a concentraciones relevantes clínicamente. Con base en los datos *in vitro*, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

En estudios preclínicos, no se presentaron efectos en el ciclo estral (ratas hembra) ni el apareamiento en ratas. No obstante, no se han obtenido datos clínicos respecto de la fertilidad en mujeres.

Mujeres en edad fértil/Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados con REAMPLA® en mujeres embarazadas. Según los hallazgos realizados en animales y el mecanismo de acción,

palbociclib puede dañar al feto si se le administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, palbociclib resultó fetotóxico en dosis tóxicas para la madre. No se recomienda el uso de REAMPLA® durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Las mujeres en edad fértil que están recibiendo este medicamento deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y por lo menos durante 21 días luego de haberlo finalizado.

Lactancia

No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de REAMPLA® sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos en el niño alimentado con leche materna. Se desconoce si palbociclib se excreta en la leche humana. Las pacientes que reciben palbociclib no deben amamantar.

Efectos para conducir y manejar maquinaria.

No se han realizado estudios con REAMPLA® sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria. Sin embargo, los pacientes que presenten fatiga mientras toman REAMPLA® deben tener precaución a la hora de conducir u operar maquinaria.

Adicionalmente, la Sala recomienda que el presente concepto aplica para los medicamentos con principio activo anastrozol, letrozol y exemestano, por tanto, los titulares deben hacer el trámite correspondiente para la inclusión de la indicación:

“está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- ***con un inhibidor de la aromatasa (anastrozol, letrozol o exemestano) como terapia inicial de base endocrina; o***
- ***con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.”***

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

3.4.1.4. REAMPLA® 125 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20195984
Radicado : 20231219033
Fecha : 16/08/2023
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Palbociclib 125 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- con letrozol como tratamiento inicial, endocrino de base, en mujeres postmenopáusicas;
- con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

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 / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión LL-PLD_Col_CDSv15.0_16.0_02Nov2022_04Ene2023_v1 allegado mediante radicado 20231219033.
- IPP Versión LLD_Col_CDSv15.0_16.0_02Nov2022_04Ene2023_v1 allegado mediante radicado 20231219033.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231219033 el interesado solicita de modificaciones de indicaciones, dosificación / grupo etario, de precauciones y advertencias, de reacciones adversas e interacciones, asimismo, aprobación de inserto Versión LL-PLD_Col_CDSv15.0_16.0_02Nov2022_04Ene2023_v1 y la información para prescribir LLD_Col_CDSv15.0_16.0_02Nov2022_04Ene2023_v1 allegado mediante Radicado 20231219033.

En la respuesta el interesado comenta que, dado que el objetivo principal de IRIS fue describir los datos demográficos de los pacientes, las características clínicas, los patrones de tratamiento y los resultados clínicos de las pacientes adultas con HR + / HER2-ABC / MBC que han recibido tratamientos combinados con palbociclib de acuerdo con las indicaciones regionales autorizadas en entornos del mundo real en varios países. El estudio no fue diseñado para evaluar exhaustivamente la seguridad de las combinaciones de palbociclib.

En IRIS USA (n = 652), el letrozol fue la terapia de adición (pareja) más comúnmente utilizada con palbociclib para los tratamientos endocrinos iniciales en este estudio, reportado para el 79,4% de los pacientes que recibieron un Inhibidor de Aromatasa (IA);

72

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

otros IA utilizados en combinación con palbociclib incluyeron anastrozol (15,3%) y exemestano (5,3%). La mayoría de los pacientes (75,5%) comenzaron el tratamiento con palbociclib 125 mg/día como se recomienda en la información de para prescribir de USA; la mayoría de los pacientes (83,9%) permanecieron con esta dosis. En general, solo se requirieron ajustes de dosis en el 17,3% de los pacientes, el 19,7% de los pacientes con palbociclib + AI y el 14,4% de los pacientes con palbociclib + fulvestrant. En IRIS Latinoamérica (n = 647 de Argentina, México, Costa Rica, Perú, Chile y Panamá), el letrozol fue el IA más comúnmente prescrito en combinación con palbociclib (89,3%) seguido de anastrozol (7,7% y exemestano (3,0%). La dosis inicial prescrita con más frecuencia fue 125 mg/día para ambas terapias combinadas: 93,9% P + AI y 94,1% para pacientes P + F. Se produjeron reducciones de dosis de 125 mg/día en el 19,6% de los pacientes que recibieron P + AI y 13,2% de pacientes que recibieron P + F. En esta evaluación del mundo real de los resultados clínicos en pacientes de USA y América Latina con HR + / HER2-ABC / MBC, el tratamiento con palbociclib en combinación con un AI o fulvestrant demostró una eficacia favorable en términos de ausencia de progresión y tasas de supervivencia.

Por otra parte, hay tres inhibidores de la aromatasa de tercera generación (letrozol, anastrozol y exemestano) que se utilizan en el cáncer de mama y múltiples estudios comparativos indican que la eficacia y la seguridad son similares entre los tres inhibidores de aromatasa tal como se encuentra recomendado en las Guías de Prácticas Clínicas ESO-ESMO, ABC5, ASCO y la NCCN.

Adicionalmente, la combinación de palbociclib + inhibidores de aromatasa han sido aprobados para pacientes con HR + / HER2-ABC / MBC en más de 74 países y, se recomienda en las guías que incluyen ESMO, ASCO y NCCN. Palbociclib + AI (independientemente del IA); fueron utilizados como parte del entorno adyuvante en el 50% y el 67% de las pacientes inscritas en 2 grandes ensayos de cáncer de mama temprano y no se informaron diferencias de seguridad entre las diversas combinaciones.

Palbociclib + terapia endocrina (incluidos: exemestano, anastrozol, letrozol y fulvestrant) se está examinando prospectivamente en un estudio del mundo real en pacientes con HR + / HER2-ABC / MBC y los análisis intermedios indican que el perfil de seguridad observado en el entorno del mundo real es similar a lo informado en los ensayos clínicos, destacando el efecto constante de palbociclib.

La combinación de palbociclib + exemestano se examinó en 2 ensayos (Young Pearl y Pearl) en pacientes con HR +/- HER2-ABC / MBC. La seguridad de esta combinación informada en estos ensayos fue similar a la seguridad observada de palbociclib + letrozol en el estudio clínico PALOMA 2. Además, la seguridad pareció ser similar entre palbociclib + exemestano y palbociclib + fulvestrant en el estudio de Pearl. Además, la combinación de palbociclib pareció ser eficaz en el tratamiento de estos pacientes, pero los brazos de comparación fueron contra capecitabina y no exemestano o fulvestrant en monoterapia. No se espera una interacción farmacológica clínicamente significativa entre anastrozol o exemestano y palbociclib según los 47 análisis de los efectos del anastrozol, exemestano y palbociclib sobre las vías metabólicas o los sistemas transportadores.

Las guías de práctica clínica publicadas y los datos bibliográficos respaldan la intercambiabilidad de los inhibidores de la aromatasa (letrozol, anastrozol y exemestano) administrados como agentes únicos dentro del continuo de tratamiento de cáncer de mama HR + / HER2-ABC / MBC.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

Palbociclib (Reampla®) está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- con un inhibidor de la aromatasa (anastrozol, letrozol o exemestano) como terapia inicial de base endocrina; o
- con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

Modificación de dosificación / grupo etario

Posología y método de administración

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una tableta de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, el inhibidor de la aromatasa debe administrarse de acuerdo con la dosis informada en la información de prescripción aprobada.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a partir de entonces, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Las tabletas de REAMPLA® pueden ser ingeridas con o sin alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las tabletas de REAMPLA® deben ingerirse completas (las tabletas no se deben masticar, aplastar ni partir antes de su ingesta). No se debe ingerir ninguna tableta si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio y durante el tratamiento combinado de palbociclib más el inhibidor de la aromatasas/fulvestrant, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas también deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal de la dosis/demora de los ciclos, y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos

| Nivel de dosis | Dosis |
|----------------------------|------------|
| Dosis recomendada | 125 mg/día |
| Primera reducción de dosis | 100 mg/día |
| Segunda reducción de dosis | 75 mg/día* |

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas

| <p>Monitoree los hemogramas completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el Día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.</p> <p>Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los hemogramas completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.</p> | |
|---|---|
| Grado de CTCAE | Modificaciones de la Dosis |
| Grado 1 o 2 | No se requiere ajuste de la dosis |
| Grado 3 ^a | <p>Día 1 del ciclo: Suspender REAMPLA®, hasta recuperación a Grado ≤ 2, repetir hemograma completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a Grado ≤ 2, comenzar el próximo ciclo a la misma dosis.</p> <p>Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza el Grado 3 en el Día 15, continúe la administración de REAMPLA® a la dosis actual para completar el ciclo y repita hemograma completo en el Día 22. Si se alcanza Grado 4 en el Día 22, siga las guías de modificación de dosis para Grado 4.</p> |

| Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas | |
|---|--|
| | <p>Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (> 1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia Grado 3 recurrente en el Día 1 de los ciclos subsecuentes.</p> |
| ANC Grado 3 ^b (< 1000 a 500/mm ³) + Fiebre ≥ 38,5 °C y/o infección | <p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2). <i>Reanude en la dosis inferior siguiente.</i></p> |
| Grado 4 ^a | <p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2. <i>Reanude en la dosis inferior siguiente.</i></p> |

Grado según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LIN - 1500/mm³; Grado 2: ANC 1000 - < 1500/mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000/mm³; Grado 4: ANC < 500/mm³).

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos

Adversos; LIN = Límite Inferior Normal.

a. La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.ej., infecciones oportunistas).

b. Grado 1: ANC < LIN - 1500/mm³; Grado 2: ANC 1000 - < 1500/mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000/mm³; Grado 4: ANC < 500/mm³).

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® - Toxicidades no hematológicas

| Grado de CTCAE | Modificaciones de la Dosis |
|---|---|
| Grado 1 o 2 | No se requiere ajuste de la dosis. |
| Toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico) | <p>Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grado ≤ 1; Grado ≤ 2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente). <p><i>Reanude en la dosis inferior siguiente.</i></p> |

Grado según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o neumonitis

Poblaciones Especiales

Población de pacientes de edad avanzada: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥ 65 años.

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de < 18 años.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el Esquema 3/1

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (depuración de creatinina [CrCl] ≥ 15 mL/min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes.

Modificación de precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones

Neutropenia

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la mediana de duración de la neutropenia de Grado ≥ 3 fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el Día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle el hemograma completo para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de Grado 3 o 4.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Pueden producirse EPI y/o neumonitis graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK 4/6), incluido REAMPLA® cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En todos los ensayos clínicos, el 1,4% de los pacientes tratados con REAMPLA® presentaron EPI/neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía Grado 3 y no se informaron casos mortales o de Grado 4. Se han observado casos adicionales de EPI/neumonitis en el entorno posterior a la comercialización, con muertes reportadas.

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y se sospecha que desarrollaron EPI/neumonitis, interrumpa REAMPLA® de inmediato y evalúe al paciente. Suspense permanentemente REAMPLA® en pacientes con EPI grave o neumonitis.

Infecciones

Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones de cualquier grado a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en los grupos comparadores respectivos (36,9%). Ocurrieron infecciones de Grado 3 y 4 en 4,4% y 0,7% respectivamente, de los pacientes tratados con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado.

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

Modificación de reacciones adversas

Reacciones adversas

El perfil general de seguridad de REAMPLA® se basa en datos agrupados obtenidos de 872 pacientes los cuales recibieron palbociclib en combinación con terapia endocrina (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en pacientes HR-positivos, HER2-negativos avanzados o de cáncer de mama metastásico.

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas al medicamento para palbociclib a partir del conjunto de datos de 3 estudios aleatorizados dentro de cada clasificación por órganos y sistemas (SOC) por orden decreciente de gravedad médica.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Reacciones Adversas al Medicamento^a |
|--|---|
| Infecciones e infestaciones | Infecciones^b |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia febril Neutropenia^c |

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Reacciones Adversas al Medicamento^a |
|---|---|
| | Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Disminución del apetito |
| Trastornos del sistema nervioso | Disgeusia |
| Trastornos oculares | Visión borrosa Aumento de la lagrimación Sequedad ocular |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | EPI/Neumonitis*, ⁱ Epistaxis |
| Trastornos gastrointestinales | Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos |
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos | Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar* Erupción ^h Alopecia Sequedad cutánea |
| Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración | Fatiga Astenia Pirexia |
| Investigaciones | Incremento de AST Incremento de ALT |

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; EPI = Enfermedad Pulmonar Intersticial.

*Reacción adversa (RAM) identificada posterior a la comercialización.

a. Los términos preferidos (TP) se listan según MedDRA 25.1.

b. INFECCIONES incluye todos los TP que son parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones.

c. NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.

d. LEUCOPENIA incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.

e. ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución del hematocrito.

f. TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.

g. ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Úlcera aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, Inflamación de las mucosas, Dolor oral, Trastorno orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

h. ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción maculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción cutánea tóxica.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Reacciones Adversas al Medicamento ^a |
|--------------------------------------|---|
|--------------------------------------|---|

i. EPI/Neumonitis: Incluye cualquier TP reportado que sea parte de la consulta Estandarizada de MedDRA de Enfermedad Pulmonar Intersticial (limitada).

Las reacciones adversas a medicamentos más comunes ($\geq 20\%$) de cualquier grado informadas en pacientes que recibieron palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, trombocitopenia, alopecia y diarrea.

Las reducciones de dosis debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 34,4% de los pacientes que recibieron REAMPLA[®] en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en el 4,1% de los pacientes que recibieron REAMPLA[®] en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) reportadas en pacientes que recibieron palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4,6%) y neutropenia febril (1,3%).

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) reportadas en pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant (Estudio 3) fueron infecciones (4,1%), pirexia (1,4%) y neutropenia (1,2%).

Modificación de interacciones

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y la enzima sulfotransferasa (SULT) SULT2A1. In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de los inhibidores de CYP3A

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco-fármaco (DDI, por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg de REAMPLA[®] aumentó la exposición total (ABC_{inf} , área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática) y la concentración máxima observada en plasma ($C_{máx}$) de palbociclib en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de palbociclib si se administra sola. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptán, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo, voriconazol, y toronja o jugo de toronja.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de los inductores de CYP3A

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis de 600 mg de rifampicina, un inductor potente de CYP3A, con una dosis única de 125 mg de palbociclib disminuyó el ABC_{inf} y la $C_{m\acute{a}x}$ de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de palbociclib administrada sola.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indica que la coadministración de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinil, un inductor moderado de CYP3A, con una dosis única de REAMPLA® disminuyó el ABC_{inf} y la $C_{m\acute{a}x}$ de palbociclib en un 32% y un 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de palbociclib administrada sola.

Se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, enzalutamida, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan.

La coadministración de un inductor moderado de CYP3A (modafinil) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en pacientes saludables en un 32%. Los inductores moderados de CYP3A (p.ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina) pueden ser usados concurrentemente con REAMPLA® cuando no existan alternativas. No se requiere ajuste de dosis.

Efecto de los agentes que reducen el ácido

La coadministración de múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés) rabeprazol con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® en ayunas no tuvo ningún efecto sobre la velocidad y el grado de absorción de palbociclib en comparación con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® administrada sola.

Efecto de REAMPLA® en otros medicamentos

Palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo de CYP3A después de la administración de una dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de DDI en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABC_{inf} y la $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, en comparación con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Letrozol: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no se encontraron interacciones medicamentosas entre palbociclib y letrozol cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Fulvestrant: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Goserelina: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Tamoxifeno: Los datos de un estudio de DDI en sujetos masculinos sanos indicaron que las exposiciones de palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

Estudios in vitro con transportadores

Las evaluaciones *in vitro* indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores de fármacos glucoproteína P (P-gp, sistémicamente), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. *In vitro*, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones relevantes clínicamente, así como el potencial de inhibir P-gp o BCRP en el tracto gastrointestinal a concentraciones relevantes clínicamente. Con base en los datos *in vitro*, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

En estudios preclínicos, no se presentaron efectos en el ciclo estral (ratas hembra) ni el apareamiento en ratas. No obstante, no se han obtenido datos clínicos respecto de la fertilidad en mujeres.

Mujeres en edad fértil/Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados con REAMPLA® en mujeres embarazadas. Según los hallazgos realizados en animales y el mecanismo de acción, palbociclib puede dañar al feto si se le administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, palbociclib resultó fetotóxico en dosis tóxicas para la madre. No se recomienda el uso de REAMPLA® durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Las mujeres en edad fértil que están recibiendo este medicamento deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y por lo menos durante 21 días luego de haberlo finalizado.

Lactancia

No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de REAMPLA® sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos en el niño alimentado con leche materna. Se desconoce si palbociclib se excreta en la leche humana. Las pacientes que reciben palbociclib no deben amamantar.

Efectos para conducir y manejar maquinaria.

No se han realizado estudios con REAMPLA® sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria. Sin embargo, los pacientes que presenten fatiga mientras toman REAMPLA® deben tener precaución a la hora de conducir u operar maquinaria.

Adicionalmente, la Sala recomienda que el presente concepto aplica para los medicamentos con principio activo anastrozol, letrozol y exemestano, por tanto, los titulares deben hacer el trámite correspondiente para la inclusión de la indicación:

“está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- *con un inhibidor de la aromatasa (anastrozol, letrozol o exemestano) como terapia inicial de base endocrina; o*
- *con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.”*

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

3.4.1.5. LOTESOF® UNGÜENTO OFTÁLMICO ESTERIL

Expediente : 20194113
Radicado : 20231208087
Fecha : 04/08/2023
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada 100 g de ungüento contiene 500 mg de loteprednol etabonato

Forma farmacéutica: Unguento oftálmico

Indicaciones:

Tratamiento posoperatorio del dolor en la inflamación después de cirugía ocular en adultos.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto Versión 4128906844 versión No. 5 allegado mediante radicado 20231208087.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones y aprobación de inserto 4128906844 versión No. 5 allegado mediante Radicado 20231208087, para el medicamento Lotesoft® ungüento oftálmico estéril, principio activo loteprednol etabonato, en las nuevas indicaciones: **“LOTESOFT® ungüento oftálmico está indicado para el tratamiento de afecciones oculares inflamatorias de párpados y conjuntiva bulbar, córnea y segmento anterior del globo ocular incluyendo blefaroconjuntivitis alérgica”.**

Como respaldo de eficacia y seguridad, el interesado allega cuatro publicaciones:

1. Sheppard, J. D., Comstock, T. L., & Cavet, M. E. (2016). Impact of the Topical Ophthalmic Corticosteroid Loteprednol Etabonate on Intraocular Pressure. *Advances in therapy*, 33(4), 532–552. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0315-8>: El ungüento de Loteprednol etabonato (LE) al 0,5 % fue aprobado por la FDA para para el tratamiento de la inflamación y el dolor posoperatorios tras la cirugía ocular, sustentado en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con vehículo y de grupos paralelos, que incluyeron a más de 800 pacientes sometidos a cirugía de cataratas. Un análisis integrado de ambos estudios demostró que la presión intraocular (PIO) media se mantuvo consistentemente por debajo de los niveles basales en ambos grupos al administrar el tratamiento cuatro veces al día durante 14 días postcirugía. La incidencia de elevaciones clínicamente significativas de la PIO fue similar entre los grupos (tres casos con LE y uno con vehículo). Además de su uso posoperatorio en cataratas, se ha sugerido el ungüento LE como parte del régimen perioperatorio en la extirpación quirúrgica del pterigión, aunque durante esta revisión no se hallaron datos sobre su seguridad en relación con la PIO para dicha indicación.
2. Sheppard, J. D., Mansur, A., Comstock, T. L., & Hovanesian, J. A. (2014). An update on the surgical management of pterygium and the role of loteprednol etabonate ointment. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 8, 1105–1118. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S55259>

Loteprednol etabonato (LE) cuenta con tres formulaciones clínicamente probadas para el manejo de la inflamación posoperatoria en cirugía de cataratas con implante de lente intraocular: suspensión, ungüento y, más recientemente, gel. En comparación con la formulación en suspensión, se espera que las formulaciones de ungüento y gel de LE tengan algunas ventajas, incluyendo mejor homogeneidad y ninguna necesidad de resuspensión mediante agitación, lo que resulta en una dosificación más consistente; además, el ungüento no contiene conservantes. Todas las formulaciones de LE

demostraron reducir significativamente la inflamación de la cámara anterior (células y brotes) y el dolor en comparación con el vehículo, en pacientes de cirugía de cataratas; así como una menor necesidad de medicación de rescate (aproximadamente la mitad de los casos en el grupo de LE). Los ensayos no revelaron problemas de seguridad relevantes, observándose en todas las formulaciones una disminución media de la presión intraocular (PIO) de 1-2 mmHg, y pocos pacientes tratados con LE experimentaron un aumento de la PIO >10 mmHg.

3. Ocular Pharmacokinetics of Loteprednol Etabonate Following Ocular Administration of a Novel Ointment Formulation or a Suspension (Lotemax®) in Rabbits With Corneal Inflammation

En conejos Fauve de Bourgogne con inflamación ocular inducida por inyección intraestromal de aceite de clavo, se evaluó la farmacocinética de una dosis única de ungüento de loteprednol etabonato (LE) al 0,5% frente a la suspensión comercial Lotemax (0,5%). Tras la administración tópica, LE mostró una rápida absorción y distribución en tejidos oculares, con una exposición ocular y sistémica comparable entre ambas formulaciones. La suspensión comercial alcanzó concentraciones máximas de LE de 2,06 µg/g en conjuntiva, 1,16 µg/g en córnea y 0,0724 µg/mL en humor acuoso, mientras que el ungüento mostró niveles superiores en conjuntiva (3,62 µg/g) y córnea (1,40 µg/g), pero inferiores en humor acuoso (0,0293 µg/mL). Las concentraciones plasmáticas máximas fueron bajas ($\leq 0,354$ ng/mL) y similares en ambos casos. Sin embargo, la exposición a los metabolitos PJ-91 y PJ-90 fue ligeramente mayor con la suspensión en comparación con el ungüento.

4. Werner, L., Sher, J. H., Taylor, J. R., Mamalis, N., Nash, W. A., Csordas, J. E., Green, G., Maziarz, E. P., & Liu, X. M. (2006). Toxic anterior segment syndrome and possible association with ointment in the anterior chamber following cataract surgery. *Journal of cataract and refractive surgery*, 32(2), 227–235. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2005.12.093>

En un estudio con ocho pacientes sometidos a facoemulsificación sin complicaciones e implantación de lentes intraoculares (LIO) de silicona, se administró postoperatoriamente un ungüento de antibiótico/esteroide junto con gel de pilocarpina, vendándose los ojos firmemente. Al primer día, algunos pacientes desarrollaron edema corneal difuso, hipertensión ocular y un material oleoso en el cámara anterior adherido al endotelio corneal, mientras que otros presentaron una burbuja aceitosa flotante que posteriormente cubrió la LIO. Estas complicaciones requirieron intervenciones adicionales como queratoplastia penetrante, explantación de LIO y trabeculectomía. El análisis histopatológico de dos córneas reveló adelgazamiento epitelial, edema estromal y pérdida de células endoteliales. Las LIO explantadas mostraron depósitos oleosos en sus superficies, identificados mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas como hidrocarburos de cadena mixta, coincidentes con los componentes del ungüento utilizado. Estos hallazgos confirman la entrada del ungüento en el interior ocular, provocando las complicaciones observadas, y subrayan la necesidad de asegurar una

adecuada construcción de la herida quirúrgica y evitar vendajes oclusivos tras la aplicación de pomadas oftálmicas.

La Sala aclara el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2024 SEM numeral 3.1.13.1 en el sentido que la indicación para loteprednol etabonato para uso tópico oftálmico es: **Antiinflamatorio esteroide oftalmológico, lo que incluye uso posterior a cirugía ocular o conjuntivitis alérgica, esta indicación aplica para loteprednol etabonato en las formas farmacéuticas suspensión oftálmica y ungüento oftálmico al 0.5%.**

Por lo anterior, la Sala considera que la modificación de indicaciones solicitada se encuentra incluida en la anterior aclaración mencionada y por tanto recomienda aprobar la solicitud del interesado con la siguiente información así:

Concentración:

Cada 100 g de ungüento contiene 500 mg de loteprednol etabonato

Forma Farmacéutica:

ungüento oftálmico

Indicaciones:

Antiinflamatorio esteroide oftalmológico, lo que incluye uso posterior a cirugía ocular o conjuntivitis alérgica.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada a alguno de los componentes de la fórmula y a otros corticoides.

LOTESOFT® ungüento oftálmico, así como todos los corticoides oftálmicos, está contraindicado en la mayoría de las enfermedades virales de la córnea y la conjuntiva, incluyendo la queratitis epitelial por Herpes simple (queratitis dendrítica), vaccinia y varicela, así como también en las infecciones micobacterianas del ojo y las micosis de las estructuras oculares.

Precauciones y advertencias:

Para uso tópico oftálmico solamente.

LOTESOFT® ungüento oftálmico no está indicado para administración intraocular.

Aumento de la presión intraocular (PIO): El uso prolongado de corticoides puede producir glaucoma con daños en el nervio óptico, defectos en la agudeza y en el campo visual. Si este producto se utiliza por 10 días o más, se deberá monitorear la presión intraocular. Los esteroides deben ser utilizados con precaución en los casos de glaucoma.

Cataratas: El uso de corticoides puede dar lugar a la formación de catarata subcapsular posterior.

Retraso de la cicatrización: El uso de corticoides después de la cirugía de cataratas puede retrasar la cicatrización y aumentar la incidencia de formación de ampollas. En aquellas afecciones que provocan un adelgazamiento de la córnea o de la esclera, el uso de corticoides tópicos puede causar perforaciones. La prescripción inicial y la renovación de la prescripción médica más allá de los 14 días deben ser realizadas por el médico oftalmólogo sólo después de examinar al paciente a través de estudios realizados con lámpara de hendidura y tinción fluoresceínica.

Infecciones bacterianas: El uso prolongado de corticoides durante infecciones bacterianas puede suprimir la respuesta del huésped y aumentar el riesgo de infecciones oculares secundarias. En afecciones oculares purulentas agudas, los esteroides pueden enmascarar o exacerbar las infecciones existentes. Si los signos y síntomas no mejoran luego de 2 días de tratamiento, debería reexaminarse al paciente.

Infecciones virales: El uso de corticoides en el tratamiento de pacientes con una historia de Herpes simple requiere gran precaución. El uso de corticoides oculares puede prolongar el curso y exacerbar la severidad de numerosas infecciones oculares virales (incluyendo Herpes simple).

Infecciones micóticas: Las infecciones micóticas de la córnea son muy propensas a desarrollarse coincidentemente con la aplicación a largo plazo de corticoides locales. En cualquier ulceración corneal persistente donde se haya utilizado un corticoide se debe tener en cuenta una posible infección por hongos. Se debe realizar un cultivo de hongos cuando se crea apropiado.

Precauciones:

Usar el producto sólo si el envase se halla intacto.

No utilizar el medicamento después de la fecha de vencimiento indicada.

Si aparece dolor o si el enrojecimiento, la picazón o la inflamación empeoran, el paciente debe consultar al médico.

Riesgo de contaminación: El producto es envasado en condiciones estériles; cerrar el envase inmediatamente después de su uso y mantenerlo cuidadosamente cerrado. Los pacientes deben ser instruidos para manipular correctamente el pico del envase evitando el contacto con el ojo, párpados, pestañas y estructuras adyacentes o cualquier otra superficie, ya que el manipuleo inapropiado puede contaminar el producto provocando infecciones oculares. La utilización de productos contaminados puede causar serios daños oculares con la subsecuente disminución de la visión. Se han informado queratitis bacterianas asociadas con el uso de productos oftálmicos tópicos multidosis. Esos envases habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes, quienes en

muchos casos habían tenido enfermedades corneales concomitantes o una lesión de la superficie epitelial ocular. Si aparece dolor, enrojecimiento, comezón o la inflamación se agrava, se deberá consultar al médico.

Uso de lentes de contacto: Los pacientes no deben usar lentes de contacto durante la administración de LOTESOFT® ungüento oftálmico.

Operaciones con maquinaria y automóviles: Debido a que luego de la aplicación oftálmica del ungüento se puede nublar transitoriamente la vista, debe tenerse precaución en las operaciones con maquinarias y automóviles.

Interacciones:

Dado que el Loteprednol etabonato no se detecta en plasma después de la administración tópica de LOTESOFT® ungüento, no se espera que afecte la farmacocinética de los medicamentos administrados sistémicamente. Sin embargo, el bajo potencial de LOTESOFT® ungüento oftálmico para aumentar la presión intraocular puede verse negativamente afectado por medicamentos administrados sistémicamente con actividad anticolinérgica. En pacientes que reciben terapia hipotensora tópica concomitante, la adición de Loteprednol etabonato puede aumentar la presión intraocular y disminuir el aparente efecto hipotensor ocular de estos medicamentos.

La administración concomitante de ciclopléjicos puede aumentar el riesgo de presión intraocular elevada.

Se espera que el tratamiento conjunto con inhibidores de CYP3A, incluyendo a los productos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de efectos secundarios sistémicos. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio sea mayor que el aumento del riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser monitoreados.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo: Estudios en conejos hembras tratados con Loteprednol etabonato en dosis orales de 3 mg/kg/día (150 veces la dosis clínica diaria máxima) durante el período de organogénesis demostraron que es embriotóxico y teratogénico. Similares resultados se observaron en estudios en ratas durante la organogénesis.

La administración oral a ratas con 50 mg/kg/día de Loteprednol etabonato desde el comienzo del período fetal hasta la finalización de la lactancia, provocó una disminución del crecimiento y la sobrevida de las crías, y retardó el desarrollo de las mismas durante la lactancia.

LOTESOFT® ungüento debe ser empleado durante el embarazo sólo si el beneficio para la madre justifica el riesgo potencial para el embrión o feto.

Lactancia: Se desconoce si la administración tópica oftálmica de corticoides puede resultar en una absorción sistémica suficiente como para producir cantidades detectables de la droga en la leche materna. Los esteroides administrados por vía sistémica aparecen en la leche materna y pueden suprimir el crecimiento, interferir con la producción endógena de corticoides o causar otros efectos indeseables en el lactante.

Deberán extremarse las precauciones cuando se indique LOTESOFT® ungüento oftálmico a mujeres que amamantan.

Empleo en pediatría: La seguridad y eficacia de Loteprednol etabonato 0,5% ungüento oftálmico en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Empleo en geriatría: No se han observado diferencias clínicas en la seguridad y eficacia del producto entre la población de edad avanzada y otros pacientes adultos.

Toxicología:

Carcinogénesis - Mutagénesis - Trastornos de la fertilidad: No se han efectuado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del Loteprednol etabonato. La sustancia resultó ser no genotóxica en pruebas in vitro (test de Ames, ensayo de linfoma murino tk, test de aberración cromosómica en linfocitos humanos) e in vivo (test del micronúcleo murino con una dosis única).

El tratamiento de ratas machos y hembras con dosis de hasta 50 mg/kg/día y 25 mg/kg/día de Loteprednol etabonato, respectivamente (equivalente a 2500 y 1250 veces la dosis clínica diaria máxima, respectivamente) antes y durante la copulación no modificó la fertilidad en ninguno de los sexos.

Reacciones adversas:

Las reacciones relacionadas con el uso tópico oftálmico de corticoides incluyen: aumento de la presión intraocular, posiblemente asociada al daño del nervio óptico, defectos en la agudeza y el campo visual, formación de catarata subcapsular posterior, retraso en la cicatrización, infección ocular secundaria de patógenos, incluyendo el Herpes simple, y perforación del globo ocular cuando exista un adelgazamiento de la córnea o la esclera.

Sobredosificación:

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital o Centro de toxicología más cercano.

Posología y Modo de administración:

Aplicar una pequeña cantidad (aproximadamente 1 cm) de LOTESOFT® ungüento oftálmico en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) 2 a 4 veces al día. En caso de que el paciente hubiera olvidado aplicar una dosis, la misma debe ser aplicada en cuanto el paciente percibiera la omisión, pero no debe hacerlo si está próxima la hora de

la siguiente aplicación. No deben duplicarse las dosis. La frecuencia de la administración se deberá disminuir gradualmente según se observe la mejoría en los signos clínicos. Se debe procurar no interrumpir el tratamiento prematuramente, antes de lo indicado por el profesional.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto al presente concepto.

**3.4.1.6. VENCLEXTA® 10 MG TABLETA RECUBIERTA
VENCLEXTA® 50 MG TABLETA RECUBIERTA
VENCLEXTA® 100 MG TABLETA RECUBIERTA**

Expediente : 20139971
Radicado : 20231239918
Fecha : 08/09/2023
Interesado : ABBVIE S.A.S.

Composición: Tableta 10 mg de Venetoclax
Tableta 50 mg de Venetoclax
Tableta 100 mg de Venetoclax

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Leucemia linfocítica crónica

Venetoclax en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido tratamiento previo.

VENCLEXTA™ (venetoclax) está indicado en combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido cuando menos una terapia previa.

Leucemia mieloide aguda

Venetoclax en combinación con azacitidina está indicado para pacientes recién diagnosticados con leucemia mieloide aguda (LMA) mayores de 75 años, o que tienen comorbilidades que impiden el uso de la quimioterapia intensiva de inducción.

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 / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS V19 allegado mediante radicado 20231239918
- IPP Versión CCDS V19 allegado mediante radicado 20231239918

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada Medicamentos y Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231239918 se solicita modificación de indicación para el principio activo venetoclax tableta 10 mg (Venclexta®). Así mismo, solicita aprobación de modificación de dosificación/grupo etario, reacciones adversas, contraindicaciones, precauciones, interacciones y aprobación de inserto/IPP CCDS V19 allegado mediante Radicado 20231239918.

El interesado solicita modificar su indicación para Leucemia linfocítica crónica así “Venetoclax está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC).”

Para interesado expresa que “Lo anterior con el fin de alinear la indicación del producto con la Ficha técnica global/CCDS (por sus siglas en ingles) de AbbVie y a lo descrito en la guía para a presentación de modificaciones al registro sanitario para la dirección de medicamentos y productos biológicos código ASS-RSA-GU044, donde se indica: Que la indicación corresponde a los estados patológicos o padecimientosa los cuales se aplican un medicamento.

Es importante señalar que los diferentes regímenes de dosificación (Venetoclax + Rituximab, Venetoclax + Obinutuzumab y Venetoclax +Ibrutinib) se describen claramente en la sección; y las líneas de tratamiento de cada uno de estos se describen en la sección estudios clínico.”

El interesado para agregar el régimen venetoclax + ibrutinib presenta el estudio NCT03462719 (GLOW) que evaluó la eficacia de un tratamiento de duración fija con ibrutinib+venetoclax en comparación con la combinación de clorambucil y obinutuzumab en pacientes con LLC no tratada previamente. Seguimiento de 46 meses.

El estudio, de fase 3 y diseño aleatorizado, se llevó a cabo en 67 centros hospitalarios de 14 países. Se incluyeron pacientes mayores de 65 años o aquellos entre 18 y 64 años con comorbilidades, según la escala de clasificación de enfermedades acumuladas (>6) o con un aclaramiento de creatinina <70 mL/min. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a recibir ibrutinib-venetoclax o clorambucil-obinutuzumab. El objetivo principal fue evaluar la supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar, con revisión independiente.

En total, 211 pacientes fueron incluidos entre mayo de 2018 y abril de 2019, de los cuales 106 recibieron ibrutinib-venetoclax y 105 clorambucil-obinutuzumab. los pacientes fueron asignados a dos grupos con diferentes estrategias terapéuticas. Aquellos en el grupo de ibrutinib-venetoclax recibieron inicialmente tres ciclos de ibrutinib solo, seguido de 12

ciclos adicionales en combinación con venetoclax, con un ajuste progresivo de la dosis de este último durante cinco semanas para minimizar el riesgo de lisis tumoral. Por otro lado, los pacientes del grupo de clorambucil-obinutuzumab siguieron un tratamiento de seis ciclos, en el que recibieron clorambucil por vía oral en los días 1 y 15 de cada ciclo, junto con obinutuzumab administrado por vía intravenosa en un esquema escalonado durante el primer ciclo y luego en el día 1 de los ciclos restantes.

Tras 46 meses de seguimiento, la supervivencia libre de progresión continuó siendo significativamente superior en el grupo de ibrutinib-venetoclax (HR: 0,214; IC del 95%: 0,138-0,334; $p < 0,0001$). A los 42 meses, las tasas de supervivencia libre de progresión fueron del 74,6% (IC del 95%: 65,0-82,0) para ibrutinib-venetoclax, en comparación con el 24,8% (IC del 95%: 16,5-34,1) para clorambucil-obinutuzumab.

Datos a 57 meses de seguimiento mostro resultados:

Supervivencia Global (SG):

HR: La combinación de ibrutinib y venetoclax mostró una mejora significativa en la SG en comparación con clorambucilo más obinutuzumab, con una HR de 0.421 (IC del 95%: 0.237-0.747; $p = 0.0023$).

Tasas estimadas de SG a 54 meses: 84.5% para el grupo de ibrutinib más venetoclax, en comparación con 63.1% para el grupo de clorambucilo más obinutuzumab.

Supervivencia Libre de Progresión (SLP):

HR para SLP: La combinación de ibrutinib y venetoclax también demostró una ventaja significativa en la SLP, con una HR de 0.239 (IC del 95%: 0.159-0.359; $p < 0.0001$).

Tiempo hasta el siguiente tratamiento (TTNT):

Reducción del riesgo: El tratamiento con ibrutinib y venetoclax redujo significativamente el riesgo de necesitar una terapia de segunda línea en un 82% en comparación con clorambucilo más obinutuzumab (HR 0.185; IC del 95%: 0.096-0.355; $p < 0.0001$).

En cuanto a la seguridad, se reportó un caso de síndrome mielodisplásico en el grupo de clorambucil-obinutuzumab. Se registraron dos muertes relacionadas con el tratamiento: una en el grupo de ibrutinib-venetoclax (por insuficiencia cardíaca, neumonía y disfunción del nodo sinusal) y otra en el grupo de clorambucil-obinutuzumab (por neumonía). En total, hubo 15 muertes en el grupo de ibrutinib-venetoclax (tres de ellas por infecciones posteriores al tratamiento) y 30 en el grupo de clorambucil-obinutuzumab (diez por infecciones postratamiento).

Después de analizada la información allegada, la Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

Leucemia linfocítica crónica

Venetoclax (Venclexta®) en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido tratamiento previo.

Venetoclax (Venclexta®) está indicado en combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido cuando menos una terapia previa.

Venetoclax (Venclexta®) en combinación con ibrutinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido tratamiento previo.

Leucemia mieloide aguda

Venetoclax (Venclexta®) en combinación con azacitidina está indicado para pacientes recién diagnosticados con leucemia mieloide aguda (LMA) mayores de 75 años, o que tienen comorbilidades que impiden el uso de la quimioterapia intensiva de inducción.

Modificación de dosificación / grupo etario

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Régimen posológico recomendado

Indique a los pacientes que tomen las tabletas de Venetoclax junto con alimentos y agua aproximadamente a la misma hora todos los días. Las tabletas de Venetoclax deberán tragarse enteras y no deberán ser masticadas, aplastadas o trituradas antes de ser tragadas.

Las concentraciones de 10 mg, 50 mg y 100 mg son intercambiables en dosis equivalentes (por ejemplo, los pacientes pueden tomar 2 tabletas de 50 mg o 10 tabletas de 10 mg, en lugar de 1 tableta de 100 mg de venetoclax según sea necesario).

Leucemia linfocítica crónica

Esquema de aumento progresivo de la dosis de Venetoclax

La dosis inicial de Venetoclax es de 20 mg una vez al día durante 7 días. La dosis de Venetoclax debe ser administrada acorde a un esquema de aumento progresivo semanal hasta alcanzar la dosis diaria de 400 mg al cabo de un periodo de 5 semanas tal como se muestra en la Tabla 1. El esquema de administración con aumento progresivo de 5 semanas está diseñado para reducir gradualmente la carga tumoral (citorreducción) y para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

Tabla 1. Esquema de administración para la fase de aumento progresivo en pacientes con LLC

| Semana | Dosis diarias de venetoclax |
|--------|-----------------------------|
| 1 | 20 mg |
| 2 | 50 mg |
| 3 | 100 mg |
| 4 | 200 mg |

| | |
|---|--------|
| 5 | 400 mg |
|---|--------|

Venetoclax en combinación con Obinutuzumab

Venetoclax debe administrarse durante un total de 12 ciclos: 6 ciclos en combinación con obinutuzumab, seguido de 6 ciclos de venetoclax como agente único.

En el Ciclo 1 Día 1, iniciar la administración de obinutuzumab con 1000 mg (la dosis puede dividirse en 100 mg y 900 mg en los Días 1 y 2, respectivamente). Administrar 1000 mg en los Días 8 y 15 del Ciclo 1, y en el Día 1 de los cinco ciclos subsecuentes (total de 6 ciclos, cada 28 días).

En el Ciclo 1 Día 22, iniciar venetoclax de acuerdo con el esquema de aumento progresivo (ver la Tabla 1), continuando al Ciclo 2 Día 28. Después de completar el esquema de aumento progresivo, los pacientes deben continuar venetoclax con 400 mg una vez al día a partir del Ciclo 3 Día 1 de obinutuzumab hasta el final del Ciclo 12.

Venetoclax en combinación con Ibrutinib

Inicie la administración de ibrutinib (420 mg una vez al día) como agente único durante 3 ciclos (cada ciclo es de 28 días), seguido de 12 ciclos de venetoclax en combinación con ibrutinib. El día 1 del ciclo 4, iniciar venetoclax de acuerdo con el esquema de aumento progresivo (ver la Tabla 1). Después de completar el esquema de aumento progresivo, los pacientes deben continuar con 400 mg de venetoclax una vez al día en combinación con 420 mg de ibrutinib una vez diariamente hasta el final del ciclo 12.

Para obtener información adicional, consulte la información para prescribir de ibrutinib.

Venetoclax en combinación con rituximab

Inicie la administración de rituximab después de que el paciente haya completado el esquema de aumento progresivo de la dosis de Venetoclax (vea la Tabla 1) y haya recibido la dosis de 400 mg de Venetoclax durante 7 días. Consulte la información de prescripción de rituximab para obtener instrucciones de dosificación, ajustes de dosis y otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios.

Los pacientes deberán continuar con Venetoclax en dosis de 400 mg una vez al día durante 24 meses a partir del Día 1 del Ciclo 1 de rituximab.

Leucemia mieloide aguda

El esquema de administración de venetoclax (incluyendo el aumento progresivo) se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Esquema de administración para la fase de aumento progresivo en pacientes con LMA

| Día | Dosis diarias de venetoclax |
|-----|-----------------------------|
| 1 | 100 mg |
| 2 | 200 mg |
| 3 | 400 mg |

| | |
|-----------------|--|
| 4 y en adelante | 400 mg cuando la administración se realice en combinación con <u>azacitidina</u> . |
|-----------------|--|

Azacitidina se debe iniciar el día 1 del ciclo 1.

Azacitidina se debe administrar a 75 mg/m² por vía intravenosa o subcutánea los días 1 a 7 de cada ciclo de 28 días a partir del día 1 del ciclo 1.

La administración de venetoclax se debe interrumpir según sea necesario para el tratamiento de las toxicidades hematológicas y la recuperación del conteo sanguíneo. Para obtener información adicional, consulte la información para la prescripción de azacitidina.

La administración de venetoclax en combinación con un agente hipometilante deberá continuar hasta que se presente progresión de la enfermedad o hasta que se observe toxicidad inaceptable.

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis de Venetoclax y han transcurrido menos de 8 horas desde la hora a la cual suele tomarla, el paciente deberá tomar la dosis omitida lo antes posible y continuar con el esquema de administración diaria normal. Si el paciente omite una dosis y han transcurrido más de 8 horas desde la hora de toma usual, el paciente no deberá tomar la dosis omitida y deberá reanudar el esquema de administración usual al siguiente día.

Si el paciente vomita después de tomar la dosis, no deberá tomar una dosis adicional ese día. El paciente deberá tomar la siguiente dosis prescrita a la hora usual.

Evaluación del riesgo y profilaxis de síndrome de lisis tumoral

Los pacientes tratados con venetoclax podrían desarrollar SLT. Consulte la sección correspondiente a continuación para ver los detalles específicos sobre el tratamiento. Evalúe los factores específicos del paciente para determinar el nivel del riesgo de TLS y administre hidratación profiláctica y antihiperuricémicos a los pacientes antes de la primera dosis de venetoclax para reducir el riesgo de SLT.

Leucemia linfocítica crónica

Venetoclax puede causar una reducción tumoral rápida y por lo tanto conlleva un riesgo de SLT en la fase inicial de aumento progresivo de 5 semanas. Los cambios de los electrolitos que son concordantes con SLT y requieren un manejo oportuno pueden presentarse 6-8 horas después de la primera dosis de Venetoclax y con cada incremento de la dosis.

El riesgo de TLS es un espectro continuo con base en múltiples factores, incluidas las comorbilidades, especialmente la disminución de la función renal (aclaramiento de creatinina [CrCl] <80ml/min) y carga tumoral. Es posible que la esplenomegalia contribuya al riesgo general de SLT. El riesgo puede reducirse conforme la carga tumoral disminuye con el tratamiento con Venetoclax

Lleve a cabo evaluaciones de la carga tumoral que incluyan una evaluación radiográfica (por ejemplo, una tomografía computarizada). Evalúe la química sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) en todos los pacientes y corrija las anomalías preexistentes antes del inicio del tratamiento con Venetoclax.

Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral

Leucemia linfocítica crónica

La tabla 3 a continuación, describe la profilaxis recomendada para el SLT y el monitoreo durante el tratamiento con venetoclax con base en la determinación de la carga tumoral a partir de los datos de ensayos clínicos. Además, tenga en cuenta todas las comorbilidades del paciente para emplear la profilaxis y el monitoreo adecuados para manejar el riesgo, ya sea de manera ambulatoria o en el hospital.

Tabla 3. Profilaxis recomendada para el TLS con base en la carga tumoral de pacientes con LLC

Tabla 3. Profilaxis recomendada para el TLS con base en la carga tumoral de pacientes con LLC

| Carga tumoral | | Profilaxis | | Monitoreo de la bioquímica sanguínea ^{c,d} |
|---------------|--|---|---|--|
| | | Hidratación ^a | Antihiperuricémicos ^b | Ajuste y frecuencia de las evaluaciones |
| Baja | Todos los LN <5 cm Y ALC <25 x10 ⁹ /L | Oral (1.5-2 L) | Alopurinol | Ambulatorio <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas Para dosis posteriores con aumento progresivo: Antes de la dosis |
| Media | Cualquier LN 5 cm a <10 cm O ALC ≥25 x10 ⁹ /L | Oral (1.5-2 L) y considerar hidratación adicional por vía intravenosa | Alopurinol | Ambulatorio <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas Para dosis posteriores con aumento progresivo: antes de la dosis Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: considere la |
| | | | | hospitalización para los pacientes con CrCl <80ml/min; consulte a continuación para el monitoreo en el hospital |
| Alta | Cualquier LN ≥10 cm O ALC ≥25 x10 ⁹ /L Y cualquier LN ≥5 cm | Oral (1.5-2 L) e intravenosa (150-200 ml/h según se tolere) | Alopurinol; considerar rasburicasa si el ácido úrico basal se eleva | En hospital <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: antes de la dosis, 4, 8, 12 y 24 horas Ambulatorio <ul style="list-style-type: none"> Para dosis posteriores con aumento progresivo: antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas |

ALC = recuento absoluto de linfocitos; CrCl = aclaramiento de creatinina; LN = ganglio linfático.
^aIndique a los pacientes beber agua a diario iniciando 2 días antes y a lo largo de la fase de aumento progresivo de la dosis, específicamente antes y durante los días de la administración al inicio y en cada incremento posterior de la dosis. Administre hidratación intravenosa a cualquier paciente que no pueda tolerar la hidratación por vía oral.
^bInicie la administración de alopurinol o del inhibidor de la xantina oxidasa 2 a 3 días antes de iniciar la administración de venetoclax.
^cEvalúe la bioquímica sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina); analizar en tiempo real.
^dPara pacientes en riesgo de SLT, monitoree la bioquímica sanguínea a las 6 a 8 horas y a las 24 horas en cada aumento progresivo de la dosis.

Leucemia mieloide aguda

El aumento progresivo de la dosis diaria de venetoclax es de 3 días con azacitidina (ver la Tabla 2).

Siga las medidas profilácticas señaladas a continuación:

- Todos los pacientes deberán presentar un conteo de leucocitos $<25 \times 10^9/L$ antes de iniciar la administración de venetoclax y podría ser necesaria una citorreducción antes del tratamiento.
- Todos los pacientes deben estar hidratados adecuadamente y recibir agentes antihiperuricémicos antes
- de la primera dosis de venetoclax y durante la fase de aumento progresivo.
- Evalúe la bioquímica sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) y corrija las anomalías preexistentes antes de iniciar el tratamiento con venetoclax.
 - Monitoree la bioquímica sanguínea para detectar SLT antes de iniciar la administración, 6 a 8 horas después de la administración de cada dosis nueva durante el aumento progresivo y 24 horas después de alcanzar la dosis final.
- Para los pacientes que presenten factores de riesgo para SLT (por ejemplo, blastocitos circulantes, carga elevada de afectación leucémica de la médula ósea, niveles elevados de lactato deshidrogenasa [LDH] antes del tratamiento o reducción de la función renal), se deberán considerar medidas adicionales que incluyan intensificación del monitoreo de laboratorio y una reducción de la dosis inicial de venetoclax.

Modificaciones de la dosis con base en toxicidades

Leucemia Linfocítica Crónica

Podría ser necesario interrumpir la administración y/o reducir la dosis si se presentan toxicidades.

Consulte la tabla 4 y la tabla 5 para las modificaciones recomendadas en la dosis en caso de toxicidades relacionadas con venetoclax. En el caso de los pacientes que hayan tenido una interrupción de más de 1 semana durante las primeras 5 semanas de la fase de aumento progresivo o una interrupción de más de 2 semanas después de haber completado la fase de aumento progresivo, reevalúe el riesgo de TLS para determinar si es necesario reiniciar con una dosis reducida (por ejemplo, todos o algunos niveles del esquema de aumento progresivo).

Tabla 4. Modificaciones recomendadas para la dosis de Venetoclax en caso de toxicidades^a en la LCC

| Evento | Incidencia | Acción |
|---|--|--|
| Síndrome de lisis tumoral | | |
| Cambios en la bioquímica sanguínea o síntomas que indiquen TLS | Cualquiera | Suspender la dosis del día siguiente. Si se resuelve dentro de 24 a 48 horas después de la última dosis, reanudar a la misma dosis. |
| | | Para cualquier cambio en la bioquímica sanguínea que necesite más de 48 horas para resolverse, reanudar a una dosis menor (ver tabla 5) [ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN]. |
| | | Para cualquier evento de TLS clínico, ^b reanudar una dosis menor después de la resolución (ver tabla 5) [ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN]. |
| Toxicidades no hematológicas | | |
| Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4 | 1 ^{ra} incidencia | Interrumpir venetoclax. Una vez la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o al nivel basal, se puede reanudar la terapia con venetoclax a la misma dosis. No se requiere modificación de la dosis. |
| | 2 ^{da} incidencia y posteriores | Interrumpir venetoclax. Seguir las pautas de reducción de la dosis en la tabla 5 cuando continúe el tratamiento con venetoclax después de la resolución. Puede ser posible una reducción mayor de la dosis según el criterio del médico. |
| Toxicidades hematológicas | | |
| Neutropenia de grado 3 con infección o fiebre; o toxicidades hematológicas de grado 4 (a excepción de linfocitopenia) [ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN] | 1 ^{ra} incidencia | Interrumpir venetoclax. Para reducir los riesgos de infección asociados con neutropenia, se puede administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con venetoclax si está clínicamente indicado. Una vez se haya resuelto la toxicidad a grado 1 o al nivel basal, se puede reanudar la terapia con venetoclax a la misma dosis. |
| | 2 ^{da} incidencia y posteriores | Interrumpir venetoclax. Considerar el uso de G-CSF según la indicación clínica. Seguir las pautas de reducción de la dosis en la tabla 5 continuar el tratamiento con venetoclax después de la resolución. Puede ser posible una reducción mayor de la dosis según el criterio del médico. |
| Considerar discontinuar venetoclax en pacientes que necesitan reducciones de dosis menores de 100 mg durante más de 2 semanas. | | |
| ^a Las reacciones adversas se clasificaron con base en los criterios CTCAE del NCI versión 4.0. | | |
| ^b El TLS clínico se definió como TLS de laboratorio con consecuencias clínicas como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas o muerte súbita y/o convulsiones [ver REACCIONES ADVERSAS]. | | |

Tabla 5. Reducción de la dosis a causa de toxicidad durante el tratamiento con Venetoclax

| Dosis al momento de la interrupción, mg | Dosis al reiniciar, mg ^a |
|---|-------------------------------------|
| 400 | 300 |
| 300 | 200 |
| 200 | 100 |
| 100 | 50 |
| 50 | 20 |
| 20 | 10 |

^a Continúe con la dosis reducida durante 1 semana antes de incrementar la dosis.

Leucemia mieloide aguda

Modificación de la dosis por otras toxicidades

Al final del ciclo 1, se debe evaluar la remisión. Se recomienda la evaluación de la médula ósea en ese momento y durante el tratamiento, según sea necesario, y monitorear los conteos sanguíneos con frecuencia hasta la resolución de las citopenias. La dosis de venetoclax se debe interrumpir según sea necesario para manejar las reacciones adversas o permitir la recuperación del conteo o, si es necesario, descontínúe venetoclax de forma permanente. En la Tabla 6 se muestran las pautas de modificación de la dosis para la neutropenia de grado 4 (ANC <500/ μ l) con o sin fiebre; o infección o trombocitopenia de grado 4 (conteo de plaquetas <25,000/ μ l).

Tabla 6. Modificaciones recomendadas de la dosis para las toxicidades^a durante el tratamiento Venetoclax de LMA

| Toxicidades hematológicas ^a que duran >1 semana de neutropenia de grado 4 con o sin fiebre o infección o trombocitopenia de grado 4 | | |
|---|--|---|
| Antes de alcanzar la remisión ^b | Después de alcanzar la remisión ^b | |
| Transfundir hemoderivados, administrar profilácticos y tratamientos antiinfecciosos según esté indicado clínicamente. En la mayoría de los casos, venetoclax y los ciclos de azacitidina no se deben interrumpir debido a las citopenias antes de alcanzar la remisión. | Retrasar el ciclo de tratamiento posterior de venetoclax y azacitidina y monitorear los conteos sanguíneos. En el caso de neutropenia, administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) si está clínicamente indicado. | |
| | Para la primera aparición | Para apariciones posteriores |
| | Una vez que la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o 2, reanudar la terapia con venetoclax a la misma dosis en combinación con azacitidina. | Una vez que la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o 2, reanudar la terapia con venetoclax a la misma dosis en combinación con azacitidina y reducir la duración de la administración de venetoclax en 7 días durante cada uno de los ciclos posteriores, 21 días en lugar de 28 días. |

^a Las reacciones adversas se clasificaron en grados con base en los CTCAE del NCI versión 4.0.
^b Confirmación de médula ósea de <5 % de blastocitos con citopenia.

Modificaciones de la dosis para uso con inhibidores de CYP3A

El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a Venetoclax (esto es, C_{max} y ABC) y podría elevar el riesgo de SLT al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. En pacientes con LLC, el uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al inicio de la administración y durante la fase de aumento progresivo.

Para todos los pacientes, si es necesario usar un inhibidor de CYP3A, seguir las recomendaciones para el manejo de interacciones medicamentosas resumidos en la Tabla 7. Monitorear más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades.

Restablezca la dosis de Venetoclax que se utilizó antes de iniciar la administración del inhibidor de CYP3A 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor.

Tabla 7. Manejo de interacciones potenciales de venetoclax con inhibidores de CYP3A

| Inhibidores | Inicio y fase de aumento progresivo | | Dosis diaria (después de la fase de aumento progresivo)* |
|-----------------------------|---|---|--|
| | LCC | Contraindicado | |
| Inhibidor potente de CYP3A | LMA | Día 1 - 10 mg Día 2 - 20 mg Día 3 - 50 mg Día 4 - 100 mg o menos | Reducir la dosis de venetoclax a 100 mg o menos. |
| | | | |
| Inhibidor moderado de CYP3A | Reducir la dosis de venetoclax en al menos un 50% | | |

* En los pacientes con LLC, evitar el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Considerar medicamentos alternativos o reducir la dosis de venetoclax como se describe en la Tabla 5.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de Venetoclax en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas.

Uso geriátrico

No se necesita un ajuste específico de la dosis para los pacientes de edad avanzada (de ≥ 65 años de edad).

No se observaron diferencias clínicamente significativas en seguridad o eficacia entre los pacientes < 65 años y los pacientes de ≥ 65 años de edad en estudios de combinación y monoterapia.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos específicos en sujetos con disminución de la función renal. No se necesita un ajuste de la dosis para los pacientes con disminución leve o moderada de la función renal (CrCl ≥ 30 ml/min).

Si bien el deterioro renal severo (CrCl ≥ 15 ml/min y < 30 ml/min) no afectó la farmacocinética de venetoclax en 6 pacientes con LMA, la experiencia clínica es limitada y no se ha

determinado una dosis recomendada para pacientes con deterioro renal severo (CrCl <30 ml/min) o pacientes con diálisis.

Es posible que los pacientes con función renal reducida (CrCl <80 ml/min) requieran profilaxis y un monitoreo más intensivo para reducir el riesgo de SLT al iniciar tratamiento con Venetoclax.

Insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con disminución leve o moderada de la función hepática.

Se recomienda una reducción de la dosis en un 50% durante el tratamiento para pacientes con insuficiencia hepática severa; monitorear a estos pacientes más estrechamente para detectar signos de toxicidad.

Modificación de precauciones y advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Síndrome de lisis tumoral

Se ha presentado SLT incluyendo eventos fatales e insuficiencia renal con requerimiento de diálisis, en pacientes tratados con venetoclax.

Venetoclax puede causar una reducción tumoral rápida y, por lo tanto, conlleva un riesgo de SLT al inicio y durante la fase de aumento progresivo. Los cambios en los electrolitos que son concordantes con SLT y requieren un manejo oportuno pueden presentarse 6-8 horas después de la primera dosis de Venetoclax y con cada incremento de la dosis.

El riesgo de TLS es un espectro continuo con base en múltiples factores, incluyendo las comorbilidades (especialmente reducción de la función renal), carga tumoral y esplenomegalia en la LLC. Se deberá evaluar el riesgo en todos los pacientes, y estos deberán recibir profilaxis apropiada para TLS, incluyendo hidratación y antihiperuricémicos. Monitorear la bioquímica sanguínea y manejar las anomalías de manera oportuna. Emplear medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) conforme aumente el riesgo global.

Interrumpir la dosificación de ser necesario; cuando se reanude venetoclax, seguir las pautas de modificación de la dosis.

El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a Venetoclax y podría elevar el riesgo de SLT al inicio y durante la fase de aumento progresivo. Los inhibidores de P-gp también pueden incrementar la exposición a venetoclax.

Neutropenia

En los pacientes con LLC, se ha presentado neutropenia de Grado 3 o 4 en pacientes tratados con Venetoclax en estudios de combinación.

En los pacientes con LMA, la neutropenia de Grado 3 o 4 es frecuente antes del inicio del tratamiento. Los conteos de neutrófilos pueden empeorar con venetoclax en combinación con un agente hipometilante como azacitidina. La neutropenia puede reaparecer con los ciclos subsecuentes de terapia. Monitorear los conteos sanguíneos completos a lo largo del periodo de tratamiento. Para la neutropenia severa se recomienda interrumpir la administración o reducir la dosis. Considere el uso de medidas de apoyo (incluyendo antimicrobianos) de haber cualquier signo de infección, así como el uso de factores de crecimiento (por ejemplo, G-CSF).

Infeción seria

Se han reportado infecciones serias, incluyendo eventos de sepsis y eventos con desenlaces mortales, en pacientes tratados con venetoclax. Monitorear a los pacientes en caso de fiebre y cualquier síntoma de infección y darle tratamiento inmediato. Interrumpir la administración según convenga.

Inmunización

La seguridad y la eficacia de la inmunización con vacunas vivas atenuadas durante o después de la terapia con Venetoclax no han sido estudiadas. No se deberán administrar vacunas vivas durante el tratamiento con Venetoclax, ni tampoco después del tratamiento mientras no haya habido recuperación de los linfocitos B.

Modificación de reacciones adversas

Experiencia en estudios clínicos en LLC

CLL14

Se evaluó la seguridad de venetoclax en combinación con obinutuzumab comparado con obinutuzumab y clorambucilo en un estudio abierto aleatorizado (1:1) de fase 3 en pacientes con LLC no tratada previamente y afecciones médicas coexistentes. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección de Estudios Clínicos.

En el momento del análisis de datos, la mediana de duración de la exposición a venetoclax fue de 10.5 meses (intervalo: de 1 a 13.5 meses) y de obinutuzumab y clorambucilo durante 6 y 12 ciclos, respectivamente.

En el brazo de venetoclax + obinutuzumab, los eventos adversos condujeron a discontinuación en 16% de los pacientes, reducción de la dosis en 21% de los pacientes e interrupciones de la dosis en 74% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupción de la dosis de venetoclax fue neutropenia.

La Tabla 8 proporciona las reacciones adversas reportadas en CLL14. Las reacciones adversas se presentan a continuación por clasificación por órganos y sistemas del MedDRA, tasa y frecuencia. Las frecuencias se definen como, muy frecuentes ($\geq 1/10$),

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$) y de frecuencia desconocida (no estimable a partir de los datos disponibles). Los efectos no deseados se presentan en orden de seriedad descendente dentro de cada agrupación de frecuencia.

Tabla 8. Resumen de las reacciones adversas reportadas con incidencia de $\geq 10\%$ y $\geq 5\%$ más alta en todos los grados o $\geq 2\%$ más alta para el Grado 3 o 4 en pacientes tratados con venetoclax más obinutuzumab en comparación con aquellos tratados con obinutuzumab más clorambucilo

| Reacción adversa por sistema corporal | Venetoclax + obinutuzumab (N = 212) | | Obinutuzumab + clorambucilo (N = 214) | |
|--|--|------------------|--|------------------|
| | Todos los grados % (frecuencia) | Grado 3 o 4 % | Todos los grados % | Grado 3 o 4 % |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | |
| Neutropenia ^a | 60 (Muy frecuente) | 56 | 62 | 52 |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 28 (Muy frecuente) | 4 | 15 | <1 |

^aIncluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos

Otras reacciones adversas reportadas en el brazo de venetoclax + obinutuzumab se presentan a continuación:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia (17%), neutropenia febril (6%), linfocitopenia (1%)

Trastornos gastrointestinales: náuseas (19%), estreñimiento (13%), vómito (10%)

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga (15%)

Trastornos de infecciones e infestaciones: neumonía (8%), infección de vías respiratorias altas (8%), infección de vías urinarias (5%), sepsis (4%)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperuricemia (4%), hiperpotasemia (2%), hiperfosfatemia (2%), hipocalcemia (1%), síndrome de lisis tumoral (1%)

Investigaciones: aumento de creatinina en sangre (3%)

^aIncluye los siguientes términos: sepsis, choque séptico, urosepsis.

MURANO (GO28667)

La seguridad de Venetoclax en combinación con rituximab comparada con la de bendamustina en combinación con rituximab fue evaluada en un estudio de fase 3, abierto (sin enmascaramiento) y aleatorizado en pacientes con LLC que habían recibido al menos una terapia previa. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección "Estudios clínicos" [ver ESTUDIOS CLÍNICOS]. Al momento del análisis de los datos, la mediana de duración de la exposición era de 22 meses en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con 6 meses en el brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab.

Se presentó discontinuación debida a eventos adversos en 16% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron reducciones de la dosis debido a eventos adversos en 15% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron interrupciones de la dosis a causa de eventos adversos en 71% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupción de la dosis de venetoclax fue neutropenia. La Tabla 9 presenta las reacciones adversas reportadas en el estudio MURANO.

Tabla 9. Resumen de las reacciones adversas reportadas con incidencia de $\geq 10\%$ y $\geq 5\%$ más alta en todos los grados o $\geq 2\%$ más alta (Grado 3 o 4) en pacientes tratados con venetoclax más rituximab en comparación con aquellos tratados con bendamustina más rituximab.

| Reacción adversa por sistema corporal | Venetoclax+ rituximab (N = 194) | | Bendamustina + rituximab (N = 188) | |
|--|---------------------------------------|------------------|--|---------------------|
| | Todos los grados % (Frecuencia) | Grado 3 o 4 % | Todos los grados % | Grado 3 o 4 % |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | |
| Neutropenia | 61 (Muy frecuente) | 58 | 44 | 39 |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 40 (Muy frecuente) | 3 | 17 | 1 |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior | 22 (Muy frecuente) | 2 | 15 | 1 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | |
| Síndrome de lisis tumoral | 3 (Frecuente) | 3 | 1 | 1 |

Con base en el perfil de seguridad existente de Venetoclax, otras reacciones medicamentosas adversas (todos los grados) reportadas en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab de MURANO son las siguientes:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia (16%), neutropenia febril (4%), linfocitopenia (0%; considerada una reacción adversa basada en el mecanismo de acción)
 Trastornos gastrointestinales: náuseas (21%), estreñimiento (14%), vómito (8%)
 Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga (18%)
 Infecciones e infestaciones: neumonía (9%), infecciones del tracto urinario (6%), sepsis (1%)
 Investigaciones: incremento de la creatinina en sangre (3%),
 Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperpotasemia (6%), hiperfosfatemia (5%), hiperuricemia (4%), hipocalcemia (2%)

Durante el tratamiento con Venetoclax como agente único después de haber sido completado el tratamiento combinado con venetoclax + rituximab, las reacciones adversas de todos los grados reportadas con mayor frecuencia (en $\geq 10\%$ de los pacientes) fueron diarrea (19%), neutropenia (14%) e infección del tracto respiratorio superior (12%); la reacción adversa de Grado 3 o 4 reportada con mayor frecuencia (en $\geq 2\%$ de los pacientes) fue la neutropenia (11%).

Venetoclax en combinación con ibrutinib

Refiérase a la información para prescribir aprobada para Ibrutinib, a fin de obtener la información completa sobre la seguridad de ibrutinib.

Experiencia en estudios clínicos en LMA

VIALE-A

La seguridad de venetoclax en combinación con azacitidina (N = 283) versus placebo con azacitidina (N = 144) se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, en pacientes con LMA recién diagnosticada. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la Sección 13.

La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.6 meses (intervalo: <0.1 a 30.7 meses) en el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina y de 4.3 meses (intervalo: 0.1 a 24.0 meses) en el brazo de placebo con azacitidina.

La mediana del número de ciclos de azacitidina fue de 7.0 (intervalo: 1.0 a 30.0) en el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina y de 4.5 (intervalo: 1.0 a 26.0) en el brazo de placebo con azacitidina.

En el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina, se informaron reacciones adversas serias en el 83 % de los pacientes, siendo las más frecuentes ($\geq 5\%$) neutropenia febril (30 %), neumonía (23 %) y sepsis (16 %). En el brazo de placebo con azacitidina, se informaron reacciones adversas serias en el 73 % de los pacientes.

En el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina, las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento con venetoclax en el 24 % de los pacientes, la reducción de la dosis de venetoclax en el 2 % y la interrupción de la dosis de venetoclax en el 72 %.

Entre los pacientes que alcanzaron el aclaramiento de la médula ósea, el 53 % se sometió a interrupciones de la dosis por ANC <500/ μ l. En el brazo de placebo con azacitidina, las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento con placebo en el 20 % de los pacientes, la reducción de la dosis de placebo en el 4 % y la interrupción de la dosis de placebo en el 57 %.

En el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina, ningún evento condujo a la discontinuación de venetoclax en $\geq 5\%$ de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que condujeron a la interrupción de la dosis de venetoclax en el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina fueron neutropenia febril (20 %), neutropenia (20 %), neumonía (14 %), trombocitopenia (10 %) y sepsis (8 %). En el brazo de placebo con azacitidina, la reacción adversa más frecuente ($\geq 5\%$) que condujo a la interrupción de la dosis de placebo fueron neumonía (14 %), neutropenia (10 %) y sepsis (6 %). Entre los pacientes que alcanzaron el aclaramiento de la médula ósea, el 53 % se sometió a interrupciones de la dosis por ANC $< 500/\mu\text{l}$.

Las tasas de mortalidad a los 30 y 60 días observadas con venetoclax en combinación con azacitidina fueron del 7 % (21/283) y del 15 % (43/283), respectivamente.

En la Tabla 10 se proporcionan las reacciones adversas informadas en VIALE-A.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas corporales del MedDRA, la tasa y la frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden de índice decreciente.

Tabla 10. Incidencia de reacciones adversas frecuentes ($\geq 10\%$) informadas con $\geq 5\%$ mayor (todos los grados) o $\geq 2\%$ mayor (grado ≥ 3) en pacientes tratados con venetoclax + azacitidina en comparación con placebo + azacitidina

| Reacción adversa por sistema corporal | Todos los grados Frecuencia | Venetoclax+ azacitidina (N = 283) | | Placebo + azacitidina (N = 144) | |
|--|--------------------------------|--------------------------------------|-----------------|------------------------------------|-----------------|
| | | Todos los grados (%) | Grado ≥3 (%) | Todos los grados (%) | Grado ≥3 (%) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | | |
| Trombocitopenia ^a | Muy frecuente | 51 | 48 | 41 | 38 |
| Neutropenia ^b | Muy frecuente | 45 | 45 | 30 | 28 |
| Neutropenia febril | Muy frecuente | 42 | 42 | 19 | 19 |
| Anemia ^c | Muy frecuente | 28 | 26 | 21 | 20 |
| Trastornos gastrointestinales | | | | | |
| Náuseas | Muy frecuente | 44 | 2 | 35 | <1 |
| Diarrea | Muy frecuente | 41 | 5 | 33 | 3 |
| Vómito | Muy frecuente | 30 | 2 | 23 | <1 |
| Estomatitis | Muy frecuente | 12 | <1 | 6 | 0 |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración | | | | | |
| Fatiga | Muy frecuente | 21 | 3 | 17 | 1 |
| Astenia | Muy frecuente | 16 | 4 | 8 | <1 |
| Infecciones e infestaciones | | | | | |
| Sepsis ^d | Muy frecuente | 18 | 18 | 14 | 14 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | | |
| Disminución del apetito | Muy frecuente | 25 | 4 | 17 | <1 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | | |
| Artralgia | Muy frecuente | 12 | <1 | 5 | 0 |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | | |
| Mareos/síncope ^e | Muy frecuente | 19 | 4 | 8 | 1 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | | | | | |
| Disnea | Muy frecuente | 13 | 3 | 8 | 2 |
| Trastorno vascular | | | | | |
| Hemorragia ^f | Muy frecuente | 38 | 10 | 37 | 6 |
| Hipotensión | Muy frecuente | 10 | 5 | 6 | 3 |

^aIncluye trombocitopenia y disminución del conteo de plaquetas.
^bIncluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.
^cIncluye anemia y disminución de la hemoglobina.
^dIncluye sepsis, sepsis por *Escherichia*, choque séptico, bacteriemia, sepsis estafilocócica, sepsis por *Klebsiella*, sepsis por *Pseudomona*, urosepsis, sepsis bacteriana, sepsis por *Candida*, sepsis por *Clostridium*, sepsis enterocócica, sepsis fúngica, sepsis neutropénica, sepsis estreptocócica.
^eIncluye vértigo, mareos, síncope, presíncope.
^fIncluye múltiples términos; epistaxis, petequias y hematomas que se produjeron en ≥5 % de los pacientes.

A continuación, se presentan otras reacciones adversas (todos los grados) informadas en el brazo de venetoclax + azacitidina:

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal (11 %)

108

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos hepatobiliares: colecistitis/colelitiasis (4 %)

Infecciones e infestaciones: neumonías (34 %), infección de las vías urinarias (9 %)

Investigaciones: aumento de la bilirrubina en sangre (7 %), disminución de peso (13 %)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipopotasemia (29 %), síndrome de lisis tumoral (1 %).

Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza (11%).

^aIncluye los siguientes términos: colecistitis aguda, colelitiasis, colecistitis, colecistitis crónica.

^bIncluye los siguientes términos: neumonía, infección pulmonar, aspergilosis broncopulmonar, neumonía fúngica, neumonía por Klebsiella, neumonía atípica, neumonía viral, derrame pleural infeccioso, neumonía por Haemophilus, neumonía neumocócica, neumonía viral sincitial respiratoria, micosis pulmonar, nocardiosis pulmonar y tuberculosis.

Venetoclax en combinación con azacitidina

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 30 %) de cualquier grado fueron náuseas (64 %), diarrea (61 %), trombocitopenia/disminución del conteo de plaquetas (54 %), neutropenia/disminución del conteo de neutrófilos (46 %), hipopotasemia (35 %), neutropenia febril (39 %), vómito (38 %), fatiga (36 %) y neumonía^a (38 %).

Se reportaron eventos adversos serios en 77 % de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥ 5 %) fueron neutropenia febril y neumonía.

Se presentaron discontinuaciones de venetoclax debido a eventos adversos en 25 % de los pacientes. Las reacciones adversas que causaron la discontinuación del fármaco con mayor frecuencia (≥ 2 %) fueron las de neutropenia febril y neumonía.

Se presentaron interrupciones de la dosis de venetoclax debido a eventos adversos en 68 % de los pacientes.

Las reacciones adversas que causaron la interrupción de la administración con mayor frecuencia (≥ 5 %) fueron las de neutropenia febril, neutropenia/disminución del conteo de neutrófilos y neumonía.

Se presentaron reducciones de la dosis de venetoclax debido a reacciones adversas en 1% de los pacientes.

La reducción de la dosis se produjo en 1 paciente debido a la disminución del conteo de neutrófilos.

Las tasas de mortalidad a los 30 y 60 días observadas con venetoclax en combinación con azacitidina fueron del 2.4 % (2/84) y del 8.3 % (7/84), respectivamente.

^aIncluye los siguientes términos: neumonía, consolidación pulmonar, neumonía fúngica.

Reacciones adversas importantes

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral es un riesgo importante identificado al iniciar la administración de Venetoclax.

Leucemia linfocítica crónica

En los estudios de búsqueda de dosis de fase 1 iniciales, los cuales tuvieron una fase de aumento progresivo más corta (2-3 semanas) y una dosis inicial más alta, la incidencia de SLT fue de 13% (10/77; 5 eventos de SLT de laboratorio y 5 de SLT clínico), incluyendo 2 eventos fatales y 3 eventos de insuficiencia renal aguda (uno de los cuales requirió diálisis).

El riesgo de SLT se redujo después de la revisión del régimen de dosificación y de una modificación a las medidas profilácticas y de monitoreo. En los estudios clínicos con venetoclax, los pacientes que presentaban cualquier ganglio linfático mensurable ≥ 10 cm o que presentaban tanto un ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ como cualquier ganglio linfático mensurable ≥ 5 cm fueron hospitalizados para posibilitar hidratación y monitoreos más intensivos en el primer día de administración de las dosis de 20 mg y 50 mg durante la fase de aumento progresivo.

MURANO

En el estudio abierto, aleatorizado de fase 3 (MURANO) la incidencia de SLT fue de 3% (6/194) en los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Después de que se incluyó a 77 de 389 pacientes en el estudio, el protocolo fue enmendado para incluir las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”. Todos los eventos de SLT ocurrieron durante la fase de aumento progresivo de Venetoclax y se resolvieron dentro de un plazo de 2 días. Los 6 pacientes completaron la fase de aumento progresivo y alcanzaron la dosis diaria recomendada de 400 mg de venetoclax. No se observó SLT clínico en los pacientes que siguieron el esquema de administración con aumento progresivo de 5 semanas actual y recibieron la aplicación de las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”. Las tasas de anomalías de laboratorio relevantes para el SLT de Grado ≥ 3 fueron: 1% para la hiperpotasemia, 1% para la hiperfosfatemia y 1% para la hiperuricemia.

CLL14

En el estudio de fase 3, abierto, aleatorizado (CLL14), la incidencia de SLT fue 1% (3/212) en pacientes tratados con venetoclax + obinutuzumab. Los tres eventos de SLT se resolvieron y no condujeron al retiro del estudio. La administración de obinutuzumab se retrasó en dos casos en respuesta a los eventos de SLT.

Leucemia mieloide aguda

VIALE-A

En el estudio aleatorizado de Fase III (VIALE-A) con venetoclax en combinación con azacitidina, la incidencia de SLT fue del 1.1 % (3/283, 1 SLT clínico). Los estudios requirieron la reducción del conteo de glóbulos blancos a $< 25 \times 10^9/L$ antes del inicio de

venetoclax y un esquema de aumento progresivo de la dosis además de la profilaxis estándar y las medidas de monitoreo. Todos los casos de SLT se produjeron durante el aumento progresivo de la dosis.

Neutropenia

La neutropenia es un riesgo identificado con el tratamiento con Venetoclax.

Leucemia linfocítica crónica

MURANO

En el estudio MURANO se reportó neutropenia (de todos los grados) en 61% de los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab. El 43% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab experimentó interrupción de la dosis y el 3% de los pacientes discontinuó la terapia con venetoclax a causa de neutropenia. Se reportó neutropenia de Grado 3 en 32% de los pacientes y neutropenia de Grado 4 en 26% de los pacientes. La mediana de duración de la neutropenia de Grado 3 o 4 fue de 8 días (intervalo: 1-712 días). Las complicaciones clínicas de la neutropenia incluyendo neutropenia febril, infecciones de Grado ≥ 3 e infecciones serias se presentaron con menor frecuencia en los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con las tasas reportadas en los pacientes tratados con bendamustina + rituximab: neutropenia febril, 4% vs. 10%; infecciones de Grado ≥ 3 , 18% vs. 23%; e infecciones serias, 21% vs. 24%.

CLL14

En el estudio CLL14, se reportó neutropenia (todos los grados) en 58% de los pacientes en el brazo de venetoclax + obinutuzumab. El 41% experimentaron interrupción de la dosis, el 13% tuvieron reducción de la dosis y 2% discontinuaron venetoclax debido a neutropenia. Se reportó neutropenia grado 3 en 25% de los pacientes y neutropenia grado 4 en 28% de los pacientes. La mediana de duración de la neutropenia grado 3 o 4 fue 22 días (intervalo: 2 a 363 días). Se reportaron las siguientes complicaciones de neutropenia en el brazo de venetoclax + obinutuzumab contra el brazo de obinutuzumab + clorambucilo, respectivamente: neutropenia febril 6% contra 4%, infecciones de grado ≥ 3 19% contra 16% e infecciones serias 19% contra 14%.

Leucemia mieloide aguda

VIALE-A

En el estudio VIALE-A se informó neutropenia de grado ≥ 3 en el 45 % de los pacientes. Los siguientes se informaron en el brazo de venetoclax + azacitidina versus el brazo de placebo + azacitidina, respectivamente: neutropenia febril 42 % versus 19 %, infecciones de grado ≥ 3 64 % versus 51 % e infecciones serias 57 % versus 44 %.

Modificación de interacciones

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de otros fármacos sobre Venetoclax

Venetoclax es metabolizado predominantemente por CYP3A4.

Inhibidores del CYP3A

La coadministración de ketoconazol incrementó la Cmax de venetoclax en un 130% y el ABC ∞ en un 540%.

La coadministración de ritonavir incrementó la Cmax de venetoclax en un 140% y el ABC en un 690%.

Comparado con venetoclax 400 mg administrado en monoterapia, la coadministración de posaconazol con venetoclax 50 mg y 100 mg resultó en una Cmax de venetoclax que fue 61% y 86% más alta, respectivamente. El ABC₂₄ de venetoclax fue 90% y 144% mayor, respectivamente.

Para pacientes requiriendo el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes del CYP3A (por ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina o ritonavir) o con inhibidores moderados del CYP3A (por ej. ciprofloxacina, diltiazem, eritromicina, dronedarona, fluconazol o verapamilo), administrar la dosis de venetoclax de acuerdo con la Tabla 7. Monitorear a los pacientes más cercanamente buscando signos de toxicidades de venetoclax.

Restablezca la dosis de Venetoclax que era utilizada antes de iniciar la administración del inhibidor del CYP3A 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor.

Evite los productos de toronja, las naranjas de Sevilla y la carambola (“fruta de estrella”) durante el tratamiento con Venetoclax ya que dichos frutos contienen inhibidores del CYP3A.

Inhibidores de OATP1B1/1B3 y P-gp

La administración concomitante de una dosis única de rifampicina, un inhibidor de OATP1B1/1B3 y P-gp, incrementó la Cmax de venetoclax en 106% y su ABC ∞ en 78%.

Evite el uso concomitante de venetoclax con inhibidores de P-gp (por ej., amiodarona, captopril, carvedilol, ciclosporina, felodipina, quercetina, quinidina, ranolazina o ticagrelor) al inicio y durante la fase de aumento progresivo; si es necesario usar un inhibidor de P-gp, monitoree atentamente al paciente en busca de signos de toxicidades.

Inductores del CYP3A

La administración concomitante una vez al día de rifampicina, un inductor potente del CYP3A, redujo la Cmax de venetoclax en 42% y su ABC ∞ en 71%. Evite el uso concomitante de Venetoclax con inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina o hierba de San Juan) o con inductores moderados del CYP3A (por ejemplo, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo o nafcilina). Considere tratamientos alternativos que produzcan menor inducción del CYP3A.

Azitromicina

La administración concomitante de venetoclax con azitromicina redujo la C_{max} de venetoclax en 25% y el ABC[∞] en 35%. No se necesita un ajuste de la dosis cuando venetoclax es administrado de manera concomitante con azitromicina.

Efectos de Venetoclax sobre otros fármacos

Warfarina

En un estudio de interacción fármaco-fármaco en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de venetoclax con warfarina causó un incremento de 18% a 28% de la C_{max} y el ABC[∞] de la R-warfarina y la S-warfarina. Puesto que venetoclax no se administró hasta alcanzar el estado estacionario, se recomienda que la razón normalizada internacional (INR) sea monitoreada atentamente en los pacientes que reciban warfarina.

Sustratos de P-gp

La administración de una dosis única de 100 mg de venetoclax con digoxina produjo un incremento de 35% de la C_{max} de digoxina y un incremento de 9% de su ABC[∞]. Por lo tanto, la administración concomitante de sustratos de P-gp que tengan un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, everolimus y sirolimus) con Venetoclax deberá evitarse. Si es necesario usar un sustrato de P-gp con un índice terapéutico estrecho, éste deberá tomarse al menos 6 horas antes de la toma de Venetoclax.

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

Este concepto aplica para el principio activo Ibrutinib (Imbruvica®), por tanto, la Sala recomienda al titular realizar el trámite correspondiente de solicitud de modificación de indicación en el sentido de ajustar la indicación así:

“Ibrutinib en combinación con venetoclax está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido tratamiento previo”.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. OPDIVO® 40MG/4ML

Expediente : 20108161
Radicado : 20231234818
Fecha : 31/08/2023
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 40 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab (Opdivo®), los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Melanoma:

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico).
- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de células renales (RCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$.

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

Adenocarcinoma gástrico:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epiteloide con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$.

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/grupo etario
- Modificación de reacciones adversas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231234818 se solicita nueva indicación en “*monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que se hayan sometido a resección completa*” para nivolumab solución inyectable 40 mg/4 ml (Opdivo®). Así mismo, solicita modificación de dosificación/grupo etario y de reacciones adversas.

Como soporte presenta estudio en curso NCT04099251 (Checkmate 76K CA20976K Effectiveness Study of Nivolumab Compared to Placebo in Prevention of Recurrent Melanoma After Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma) controlado con placebo, asignación aleatoria, doble ciego que incluyó 790 pacientes adultos y pediátricos de más de 12 años con melanoma en estadio IIB/IIC que habían sido sometidos a resección completa (788 recibieron tratamiento; 524 en el brazo de nivolumab y 264 en el brazo de placebo). Con un seguimiento mínimo general del estudio de 7.8 meses, los pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 15.8 meses en el brazo nivolumab y 15.9 meses en el brazo placebo, la mediana del número de dosis recibidas fue 12 en el brazo de nivolumab y 13 en el brazo de placebo con una duración media (rango) del tratamiento de 8.8 (0-12.1) y 9.9 (0-12.7) meses, respectivamente, riesgo de recurrencia frente a placebo con (HR) estratificado de 0.42 (IC del 95 % 0.30-0.59) y tasas de RFS a 12 meses del 89 % frente al 79 % para toda la población.

El perfil de seguridad de nivolumab fue similar al perfil de monoterapia anti- PD-1 conocido observado en estudios previos. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento grado 3-4 fueron del 10% en el grupo de nivolumab y del 2% en el grupo de placebo. Reacciones adversas de grado 3-4 que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron del 15 % frente al 3%.

Hubo 1 muerte relacionada con el tratamiento (0.2% de los pacientes) con nivolumab debido a insuficiencia cardíaca y lesión renal, pero no relacionada con la miocarditis como era de esperarse, el evento adverso más común fue la fatiga, que ocurrió con una incidencia similar tanto en el brazo de nivolumab como el de placebo.

Los eventos adversos grado 3-4 más frecuentes en el brazo de nivolumab fueron diarrea, erupción cutánea y aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y creatina fosfoquinasa en sangre, todos con una frecuencia del 1 % cada uno. El único evento adverso inmunomediado de grado 3-4 en más del 1 % de los pacientes tratados con nivolumab fue hepatitis en un 3% de los pacientes.

No se encontraron diferencias en las evaluaciones de calidad de vida, se usaron las herramientas Mapped EQ-5D-3L utility index y puntuaciones VAS.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas con la siguiente indicación.

Melanoma:

- **Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.**

**No se ha demostrado que la administración de nivolumab (Opdivo®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.*

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada frasco ampolla/vial de 4 mL contiene 40 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica:

Solución inyectable para infusión intravenosa

Nuevas Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab (Opdivo®), los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Melanoma:

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico).
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.

**No se ha demostrado que la administración de nivolumab (Opdivo®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido*

117

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.

Carcinoma de células renales (RCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

Adenocarcinoma gástrico:

118

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irreseccable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

Carcinoma urotelial

- Nivolumab (Opdivo®) en monoterapia para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC, por sus siglas en inglés) con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%, con alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del MIUC.

Nueva Dosificación / grupo etario:

Dosis Recomendada

Las dosis recomendadas de OPDIVO como monoterapia se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendadas de OPDIVO como Monoterapia

| Indicación | Dosis recomendada de OPDIVO | Duración de la terapia |
|---|---|---|
| Melanoma irreseccable o metastásico | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) | Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico | | |
| Carcinoma de células renales avanzado | | |
| Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello | | |
| Tratamiento adyuvante del melanoma | <u>Pacientes adultos con un peso de 40 kg o más:</u> 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) | <u>Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable para una duración máxima del tratamiento de 12 meses</u> |
| | <u>Pacientes adultos con un peso de menos de 40 kg:</u> 3 mg/kg cada 2 semanas | |
| | | |

| Indicación | Dosis recomendada de OPDIVO | Duración de la terapia |
|---|--|--|
| | <u>(infusión intravenosa de 30 minutos)</u> o <u>6 mg/kg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</u> | |
| Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) durante las primeras 16 semanas, seguido de 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) | Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad |
| Tratamiento adyuvante del Carcinoma urotelial | 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. Si los pacientes necesitasen cambiar de la pauta posológica de 240 mg cada 2 semanas a 480 mg cada 4 semanas, la primera dosis de 480 mg podría administrarse dos semanas después de la última dosis de 240 mg. Al contrario, si los pacientes necesitasen cambiar de la pauta posológica con 480 mg cada 4 semanas a 240 mg cada 2 semanas, la primera dosis de 240 mg debería administrarse cuatro semanas después de la última dosis de 480 mg. | La duración máxima del tratamiento es de 12 meses, o hasta que haya recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable |

Las dosis recomendadas de OPDIVO en combinación con ipilimumab u otros agentes terapéuticos se presentan en la Tabla 2. Consulte la respectiva Información de Prescripción para cada agente terapéutico administrado en combinación con OPDIVO para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda.

Tabla 2: Dosis Recomendadas de OPDIVO en Combinación con Otros Agentes Terapéuticos

| Indicación | Dosis recomendada de OPDIVO | Duración de la terapia |
|------------------------------------|---|---|
| Melanoma irresecable o metastásico | 1 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos el mismo día | En combinación con ipilimumab por un máximo de 4 dosis o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes |
| | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas | Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |

| Indicación | Dosis recomendada de OPDIVO | Duración de la terapia |
|--|--|--|
| | (infusión intravenosa de 30 minutos) | |
| Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente | 360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas | En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o durante un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad Y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino según histología |
| | 3 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos el mismo día | En combinación con ipilimumab por 4 dosis |
| Carcinoma de células renales avanzado | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez por día alejado de las comidas | Nivolumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad. Cabozantinib se administra hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. |
| | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) | Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| | | |
| Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico | 360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platinos administrados cada 3 semanas o 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrados cada 2 semanas | Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad |
| Carcinoma de células escamosas de esófago | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas | Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad |

| Indicación | Dosis recomendada de OPDIVO | Duración de la terapia |
|-----------------------------|--|---|
| | (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con un régimen de quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino | |
| Mesotelioma pleural maligno | 360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) | En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad |

Modificaciones de la Dosis

No se recomienda ninguna reducción de dosis de OPDIVO. En general, se debe suspender OPDIVO en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que sean graves (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que pongan en peligro la vida (Grado 4), reacciones mediadas por la respuesta inmune graves recurrentes (Grado 3) que requieran tratamiento inmunosupresivo sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

Las modificaciones de dosis de OPDIVO o de OPDIVO en combinación por reacciones adversas que requieran un manejo diferente del indicado en estas guías generales se sintetizan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Cuando OPDIVO se administra en combinación con ipilimumab, suspender o discontinuar permanentemente tanto ipilimumab como OPDIVO por una reacción adversa que cumpla con estos lineamientos de modificación de dosis.

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

| Reacción adversa | Gravedad | Modificación de dosis |
|---|--|------------------------------|
| Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune [véase Advertencias y Precauciones (5.1)] | | |
| Neumonitis | Grado 2 | Suspender ^a |
| | Grado 3 o 4 | Discontinuar permanentemente |
| Colitis En caso de colitis en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4. | Grado 2 o 3 | Suspender ^a |
| | Grado 4 | Discontinuar permanentemente |
| Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4. | Aumentos de AST/ALT a >3 y ≤ 8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >1.5 y hasta ≤ 3 veces el ULN | Suspender ^a |
| | Aumentos de AST o ALT a >8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >3 veces el ULN | Discontinuar permanentemente |
| Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4. | El nivel basal de AST/ALT es >1 y ≤ 3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤ 10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤ 5 veces el ULN y aumenta a >8 y hasta ≤ 10 veces el ULN. | Suspender ^a |

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

| Reacción adversa | Gravedad | Modificación de dosis |
|---|---|---|
| | AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN | Discontinuar permanentemente |
| Endocrinopatías ^c | Grado 3 o 4 | Suspender hasta lograr una condición clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la gravedad |
| Nefritis con disfunción renal | Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3 | Suspender ^a |
| | Aumento de creatinina en sangre de Grado 4 | Discontinuar permanentemente |
| Afecciones dermatológicas exfoliativas | Sospecha de SJS, TEN o DRESS | Suspender |
| | Confirmación de SJS, TEN o DRESS | Discontinuar permanentemente |
| Miocarditis | Grado 2, 3 o 4 | Discontinuar permanentemente |
| Toxicidades neurológicas | Grado 2 | Suspender ^a |
| | Grado 3 o 4 | Discontinuar permanentemente |
| Otras reacciones adversas | | |
| Reacciones relacionadas con la infusión <i>[véase Advertencias y Precauciones (5.2)]</i> | Grado 1 o 2 | Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión |
| | Grado 3 o 4 | Discontinuar permanentemente |

^a Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

^c Dependiendo de la gravedad clínica, considerar la suspensión por endocrinopatía de Grado 2 hasta que mejoren los síntomas con terapia de reemplazo hormonal. Reiniciar una vez que los síntomas agudos se hayan resuelto.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, SJS = Síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior del rango normal.

Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con terapia combinada

| Tratamiento | Reacción adversa | Gravedad | Modificación de dosis | |
|--------------------------------------|--|--|------------------------------|------------------------------|
| OPDIVO en combinación con ipilimumab | Colitis | Grado 2 | Suspender ^a | |
| | | Grado 3 o 4 | Discontinuar permanentemente | |
| | Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado o hepatitis con compromiso tumoral del hígado/no HCC | AST/ALT aumenta a >3 y ≤ 5 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a ≥ 1.5 y ≤ 3 veces el ULN | | Suspender ^a |
| | | AST o ALT >5 veces el ULN o Bilirrubina total >3 veces el ULN | | Discontinuar permanentemente |
| | Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b /HCC | El nivel basal de AST/ALT >1 y ≤ 3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤ 10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤ 5 veces el ULN y aumenta a >8 y ≤ 10 veces el ULN | | Suspender ^a |
| | | AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN | | Discontinuar permanentemente |

^a Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en combinación con ipilimumab en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

Preparación y Administración

Inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración. OPDIVO es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido. Descartar si se presenta turbia, decolorada, o contiene material particulado extraño distinto de algunas partículas proteínicas translúcidas a blancas. No agitar.

Preparación

- Retirar el volumen requerido de OPDIVO y transferirlo a una bolsa para infusión intravenosa.

- **Diluir OPDIVO con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una infusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL. El volumen total de infusión no debe exceder los 160 ml.**
 - Para pacientes con peso corporal ≥ 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 160 mL.
 - Para pacientes con peso corporal < 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 4 mL/kg de peso corporal.
- **Mezclar la solución diluida invirtiendo el envase suavemente. No agitar.**
- **Descartar los viales parcialmente usados o los viales vacíos de OPDIVO.**
- **El producto no contiene conservantes.**
- **Luego de su preparación, conservar la solución diluida en alguna de las siguientes condiciones:**
 - a temperatura entre 20°C y 25°C durante no más de 4 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura entre 20°C y 25°C de la infusión en el recipiente IV y el tiempo para la administración de la infusión, o
 - en condiciones de refrigeración a 2°C - 8°C durante no más de 24 horas desde el momento en que se prepara la infusión. Descartar la solución diluida que no haya sido usada dentro de las 24 horas desde su preparación.
- **No congelar.**

Administración

- **Administrar la infusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0.2 micrómetros a 1.2 micrómetros).**
- **Administrar OPDIVO en combinación con otros agentes terapéuticos de la siguiente manera:**
 - **Con ipilimumab:** administrar OPDIVO primero, seguido de ipilimumab el mismo día.
 - **Con quimioterapia con doblete de platino:** administrar OPDIVO primero, seguido de quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
 - **Con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino:** administrar OPDIVO primero, seguido de ipilimumab y luego quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
- **Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.**
- **Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.**
- **No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.**

Contraindicaciones:

OPDIVO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune Graves y Fatales

OPDIVO es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando de PD 1 (PD-L1), bloqueando la vía de PD-1/PD-L1, eliminando de este modo la inhibición de la respuesta inmune, potencialmente rompiendo la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune. Las reacciones adversas inmunomediadas importantes que se enumeran en Advertencias y Precauciones pueden no incluir todas las posibles reacciones inmunomediadas graves y fatales.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o fatales pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejidos. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Aunque las reacciones adversas inmunomediadas por lo general se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, también pueden manifestarse después de la discontinuación de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1.

La identificación y el tratamiento tempranos de las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Vigilar de cerca a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas inmunomediadas subyacentes. Evaluar las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea en condición basal y periódicamente durante el tratamiento. En caso de sospecha de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, realizar los análisis correspondientes para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones. Instituir tratamiento médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO según la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración*]. En general, si OPDIVO requiere la interrupción o discontinuación, administrar tratamiento con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que mejore a Grado 1 o menos. Cuando mejore a Grado 1 o menos, iniciar la reducción gradual de los corticosteroides y continuar disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune no son controladas con la terapia con corticosteroides.

Las guías de manejo de la toxicidad para reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas) se analizan a continuación.

Neumonitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. En

pacientes tratados con otros anticuerpos de bloqueo de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa.

OPDIVO como monoterapia

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.1% (61/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (2.1%). La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.8% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (61/61) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 84% de los 61 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por neumonitis, 14 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 (29%) tuvieron recurrencia de la neumonitis.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes con NSCLC, se produjo neumonitis inmunomediada en el 9% (50/576) de los pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, incluyendo neumonitis inmunomediada de Grado 4 (0.5%), Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.0%). Cuatro pacientes (0.7%) fallecieron por neumonitis. La neumonitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 5% de los pacientes y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 72% de los pacientes. Aproximadamente el 13% (2/16) de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis después de reiniciar OPDIVO con ipilimumab.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC tratados con OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con OPDIVO en combinación con ipilimumab solamente.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas fueron similares a las registradas en el NSCLC.

Colitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar colitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Un síntoma común incluido en la definición de colitis fue la diarrea. Se ha notificado infección o reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada resistente a los

corticosteroides. En caso de colitis resistente a los corticosteroides, considerar la posibilidad de repetir los estudios infecciosos para descartar etiologías alternativas.

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo colitis inmunomediada en el 2.9% (58/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.7%) y Grado 2 (1%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.7% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (58/58) de los pacientes con colitis. Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 86% de los 58 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por colitis, 16 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 12 (75%) tuvieron recurrencia de la colitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo colitis inmunomediada en el 25% (115/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.4%), Grado 3 (14 %) y Grado 2 (8%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 14% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 4.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (115/115) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 93% de los 115 pacientes. De los 20 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (56%) tuvieron recurrencia de la colitis.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo colitis inmunomediada en el 9% (60/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.4%) y Grado 2 (3.7%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.7% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (60/60) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes con colitis inmunomediada requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 95% de los 60 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (63%) tuvieron recurrencia de la colitis.

Hepatitis y Hepatotoxicidad Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar hepatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 1.8% (35/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (1.3%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.7% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (35/35) de los pacientes con hepatitis. Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 35 pacientes. De los 12 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hepatitis, 11 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (82%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 15% (70/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (2.4%), Grado 3 (11%) y Grado 2 (1.8%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 8% o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (70/70) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 9% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 70 pacientes. De los 16 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (57%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (1.2%), Grado 3 (4.9%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.6% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.6% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (48/48) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 88% de los 48 pacientes. De los 17 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (71%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO con Cabozantinib

OPDIVO en combinación con cabozantinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST Grado 3 y 4 en comparación con OPDIVO solo.

Monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante éste. Se debe considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando se administran los medicamentos como agentes únicos. Cuando se presenta la elevación de las enzimas hepáticas, interrumpir OPDIVO y cabozantinib, y considerar la administración de corticosteroides [véase *Posología y Administración*].

Con la combinación de OPDIVO y cabozantinib, se observó un aumento de ALT o AST de Grados 3 y 4 en el 11% de los pacientes [véase *Reacciones Adversas*]. Se reportó incremento de ALT o AST > 3 veces el ULN (Grado ≥ 2) en 83 pacientes, de los cuales 23 (28%) recibieron corticosteroides sistémicos; la elevación de los niveles de ALT o AST se redujo a Grados 0-1 en 74 pacientes (89%). Entre los 44 pacientes con un aumento de ALT o AST de Grado ≥ 2 que volvieron a recibir OPDIVO (n = 11) o cabozantinib (n = 9) administrados como agente único o ambos fármacos (n = 24), se observó recurrencia del aumento de ALT o AST Grado ≥ 2 en 2 pacientes que recibieron OPDIVO, 2 pacientes que recibieron cabozantinib, y 7 pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib.

Endocrinopatías Mediadas por la Respuesta Inmune

Insuficiencia Suprarrenal

OPDIVO puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluida terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender OPDIVO según la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.6%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 90% (18/20) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 35% de los 20 pacientes. De los 8 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por insuficiencia suprarrenal, 4 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 8% (35/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (4.2%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.4% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes.

Aproximadamente el 71% (25/35) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 37% de los 35 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 7 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.5%) y Grado 2 (4.1%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 94% (45/48) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 29% de los 48 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; todos ellos recibieron terapia de reemplazo hormonal, y 2 (18%) tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

OPDIVO con Cabozantinib

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.7% (15/320) de los pacientes con RCC que recibieron OPDIVO con cabozantinib, incluidas reacciones adversas Grado 3 (2.2%) y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y cabozantinib en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO y cabozantinib en el 2.8% de los pacientes con RCC.

Aproximadamente el 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluidos corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 27% (n = 4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con cabozantinib por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, todos (n = 6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Hipofisitis

OPDIVO puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con un efecto de masa, como dolor de cabeza, fotofobia o

defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hipofisitis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (0.3%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en <0.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 67% (8/12) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 42% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipofisitis, 2 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la hipofisitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipofisitis en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (6%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 4.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 86% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (37/42) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 38% de los 42 pacientes. De los 19 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipofisitis, 9 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (11%) tuvo recurrencia de la hipofisitis.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipofisitis en el 4.4% (29/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (0.9%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 72% (21/29) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 59% de los 29 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipofisitis, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 (18%) tuvieron recurrencia de la hipofisitis.

Trastornos de la Tiroides

OPDIVO puede provocar trastornos tiroideos inmunomediados. Puede presentarse tiroiditis con o sin endocrinopatía. Puede producirse hipotiroidismo luego del hipertiroidismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Tiroiditis

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo tiroiditis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 2 (0.2%). La tiroiditis no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.2% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 17% (2/12) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 58% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por tiroiditis, 1 reinició OPDIVO después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

Hipertiroidismo

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hipertiroidismo en el 2.7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (<0.1%) y Grado 2 (1.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 19% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol, el 7% recibió carbimazol y el 4% recibió propiltiouracilo. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 9% (5/54) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 76% de los 54 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipertiroidismo, 4 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipertiroidismo en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (4.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol y el 21% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 17% (7/42) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 91% de los 42 pacientes. De los 11 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipertiroidismo, 8 reiniciaron el

tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (13%) tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (80/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (4.5%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.3% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 80 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipertiroidismo, aproximadamente el 16% recibió metimazol y el 3% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (16/80) de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 85% de los 80 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipertiroidismo, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (27%) tuvieron recurrencia del hipertiroidismo.

Hipotiroidismo

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hipotiroidismo en el 8% (163/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (4.8%). El hipotiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 3.1% (5/163) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 35% de los 163 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipotiroidismo, 3 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (33%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipotiroidismo en el 20% (91/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% de los pacientes.

Aproximadamente el 89% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 2.2% (2/91) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 41% de los 91 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipotiroidismo, 2 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipotiroidismo en el 18% (122/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1.4% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 122 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipotiroidismo, aproximadamente el 82% recibió levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (9/122) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 27% de los 122 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipotiroidismo, 5 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (20%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Diabetes Mellitus Tipo 1, que Puede Presentarse con Cetoacidosis Diabética

Controlar a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspender OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo diabetes en el 0.9% (17/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.3%), y dos casos de cetoacidosis diabética. La diabetes no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.1% de los pacientes.

Ningún paciente (0/17) con diabetes requirió corticosteroides sistémicos. La diabetes se resolvió en el 29% de los 17 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por diabetes, ambos reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la diabetes.

Nefritis Mediada por la Respuesta Inmune con Disfunción Renal

OPDIVO puede causar nefritis inmunomediada, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

OPDIVO como monoterapia

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 1.2% (23/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.5%) y Grado 2 (0.6%). La nefritis inmunomediada y la disfunción renal condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (23/23) de los pacientes con nefritis y disfunción renal. La nefritis y la disfunción renal se resolvieron en el 78% de los 23 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por nefritis o disfunción

renal, 7 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (14%) tuvo recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones Adversas Dermatológicas Mediadas por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar erupción o dermatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y DRESS (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [*véase Dosis/Posología y Administración*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo erupción inmunomediada en el 9% (171/1994) de los pacientes, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (2.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (171/171) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 72% de los 171 pacientes. De los 10 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por erupción inmunomediada, 9 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (33%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo erupción inmunomediada en el 28% (127/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.8%) y Grado 2 (10%). La erupción inmunomediada provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.4% y la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (127/127) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 84% de los 127 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por erupción inmunomediada, 15 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (53%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo erupción inmunomediada en el 16% (108/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.5% de los

pacientes y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (108/108) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 75% de los 108 pacientes. De los 13 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por erupción inmunomediada, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 5 (46%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

Otras Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune

Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron OPDIVO u OPDIVO en combinación con ipilimumab, o se notificaron con el uso de otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han notificado casos graves o fatales de algunas de estas reacciones adversas.

Cardíacas/Vasculares: Miocarditis, pericarditis, vasculitis.

Sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluida la exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

Oculares: Pueden ocurrir uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir distintos grados de discapacidad visual, incluida ceguera. Si la uveítis ocurre en combinación con otras reacciones adversas inmunomediadas, considerar un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinales: Pancreatitis, que incluye aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis.

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas que incluyen insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática.

Endocrinas: Hipoparatiroidismo.

Otras (hematológicas/inmunes): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, rechazo de trasplante de órganos sólidos.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

OPDIVO puede causar reacciones relacionadas con la infusión severas, que se han reportado en <1.0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión leves o moderadas [véase *Posología/Dosis y Administración*].

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

OPDIVO como Monoterapia

En los pacientes que recibieron OPDIVO como infusión intravenosa de 60 minutos se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6.4% (127/1994) de los pacientes.

En un estudio que evaluó la farmacocinética y la seguridad de una infusión más rápida, en el que los pacientes recibieron OPDIVO como infusión intravenosa durante 60 minutos o infusión intravenosa durante 30 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 2,2% (8/368) y 2,7% (10/369) de los pacientes, respectivamente. Además, el 0.5% (2/368) y el 1,4% (5/369) de los pacientes, respectivamente, experimentaron reacciones adversas dentro de las 48 horas posteriores a la infusión que condujeron a un retraso de la dosis, a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes con melanoma y en el 8% (4/49) de los pacientes con HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes con RCC y en el 4,2% (5/119) de los pacientes con CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, respectivamente. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas

Se pueden producir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) hiperaguda, GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática (VOD) después del acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada) [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. Estas complicaciones podrían ocurrir a pesar de la terapia interviniente entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir prontamente. Considerar riesgos y beneficios del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1 antes o después del HSCT alogénico.

Toxicidad Embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Aumento de la Mortalidad en Pacientes con Mieloma Múltiple cuando se agrega OPDIVO a un análogo de talidomida y dexametasona

En ensayos clínicos randomizados realizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de un anticuerpo bloqueador de PD-1, incluido OPDIVO, a un análogo de talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado ningún anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, causó un aumento de la mortalidad. El tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de los ensayos clínicos controlados.

Nuevas Interacciones:

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano y por tanto no se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab.

Otras formas de interacción

Inmunosupresión sistémica

Se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab, debido a su interferencia potencial con la actividad farmacodinámica. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con nivolumab para tratar las reacciones adversas inmuno-relacionadas. Los resultados preliminares muestran que la inmunosupresión sistémica después del comienzo del tratamiento con nivolumab no parece excluir la respuesta de nivolumab.

Nuevas Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto.

- Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune graves y fatales [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Reacciones relacionadas con la infusión [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Complicaciones del HSCT alogénico [véase *Advertencias y Precauciones*]

Experiencia en Estudios Clínicos

140

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a OPDIVO como monoterapia en 1994 pacientes enrolados en los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, o en un ensayo de rama única en NSCLC (n=117); OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg en pacientes enrolados en el CHECKMATE-067 (n=313), CHECKMATE-040 (n=49), u otro estudio randomizado (n=94); y OPDIVO 3 mg/kg administrado con ipilimumab 1 mg/kg (n=666) en pacientes enrolados en el CHECKMATE-214 o el CHECKMATE-142; OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en los pacientes enrolados en el estudio CHECKMATE-227 (n=576) o CHECKMATE-743 (n=300); OPDIVO 360 mg con ipilimumab 1 mg/kg y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA (n=361) y OPDIVO 240 mg con cabozantinib 40 mg en pacientes incluidos en el CHECKMATE-9ER (n=320).

Melanoma Irresecable o Metastásico

Melanoma Metastásico Previamente Tratado

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-037, un estudio randomizado, abierto, en 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico [véase *Estudios Clínicos*]. Pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, reacciones adversas previas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento, pacientes con una afección que requería tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, y antecedentes de VIH. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=268) o quimioterapia a elección del investigador (n=102): dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas o carboplatino AUC 6 mg/mL/min y paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue de 5.3 meses (rango: 1 día a 13.8+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 2 meses (rango: 1 día a 9.6+ meses) en pacientes tratados con quimioterapia. En este estudio en curso, el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses y el 3% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

Las características de la población en el grupo de OPDIVO y el grupo de quimioterapia eran similares: 66% de hombres, mediana de edad 59,5 años, 98% de raza blanca, estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en condición basal 0 (59%) o 1 (41%), 74% con enfermedad en estadio M1c, 73% con melanoma cutáneo, 11%

con melanoma de mucosa, 73% recibió dos terapias previas o más para la enfermedad avanzada o metastásica, y 18% tenía metástasis cerebral. Había más pacientes en el grupo de OPDIVO con nivel elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) en condición basal (51% vs. 38%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron OPDIVO interrumpieron la dosis debido a una reacción adversa. Se registraron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 42% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a < 5% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron dolor abdominal, hiponatremia, aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa. La reacción adversa más común (reportada en $\geq 20\%$ de los pacientes) fue erupción.

Las Tablas 5 y 6 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-037.

Tabla 5: Reacciones adversas que se ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037)

| Reacción adversa | OPDIVO (n=268) | | Quimioterapia (n=102) | |
|---|----------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Piel y el tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción ^a | 21 | 0.4 | 7 | 0 |
| Prurito | 19 | 0 | 3.9 | 0 |
| Respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Tos | 17 | 0 | 6 | 0 |
| Infecciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^b | 11 | 0 | 2.0 | 0 |
| Generales | | | | |
| Edema periférico | 10 | 0 | 5 | 0 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis acneiforme.

^b Incluye rinitis, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron:

Trastornos cardíacos: arritmia ventricular

Trastornos oculares: iridociclitis

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: reacciones relacionadas con la infusión

Investigaciones: aumento de amilasa, aumento de lipasa

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitiligo, psoriasis

Tabla 6: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037)

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO | | Quimioterapia | |
|-------------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Aumento de AST | 28 | 2.4 | 12 | 1.0 |
| Hiponatremia | 25 | 5 | 18 | 1.1 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 22 | 2.4 | 13 | 1.1 |
| Aumento de ALT | 16 | 1.6 | 5 | 0 |
| Hiperpotasemia | 15 | 2.0 | 6 | 0 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 252 a 256 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 94 a 96 pacientes).

Melanoma Metastásico no Tratado Previamente

CHECKMATE-066

La seguridad de OPDIVO también fue evaluada en el CHECKMATE-066, un ensayo randomizado, doble ciego, con control activo, en 411 pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (*wildtype*), no tratados previamente [véase *Estudios Clínicos*]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune y a pacientes que requerían tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=206) o dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (n=205). La mediana de la duración de la exposición fue de 6.5 meses (rango: 1 día a 16.6 meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses, y el 12% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

Las características de la población de ensayo en el grupo de OPDIVO y en el de Dacarbazina fueron: 59% de pacientes de sexo masculino, mediana de edad de 65 años, 99.5% de raza blanca, 61% con enfermedad en estadio M1c, 74% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 4% con metástasis cerebral, y 37% con nivel elevado de LDH en condición basal. Hubo más pacientes en el grupo de OPDIVO con un estado funcional ECOG 0 (71% versus 59%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 7% de los pacientes y a la interrupción de la dosis en el 26% de los pacientes; ningún tipo único de reacción adversa representó la mayoría de las discontinuaciones de OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron aumento de gammaglutamiltransferasa (3.9%) y diarrea (3.4%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción y prurito.

Las Tablas 7 y 8 sintetizan reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-066.

Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

| Reacción adversa | OPDIVO (n=206) | | Dacarbazina (n=205) | |
|---|----------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Generales | | | | |
| Fatiga | 49 | 1.9 | 39 | 3.4 |
| Edema ^a | 12 | 1.5 | 4.9 | 0 |
| Musculoesqueléticos y del tejido conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^b | 32 | 2.9 | 25 | 2.4 |
| Piel y el tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción ^c | 28 | 1.5 | 12 | 0 |
| Prurito | 23 | 0.5 | 12 | 0 |
| Vitiligo | 11 | 0 | 0.5 | 0 |
| Eritema | 10 | 0 | 2.9 | 0 |
| Infecciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^d | 17 | 0 | 6 | 0 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye edema periorbital, edema de rostro, edema generalizado, edema gravitacional, edema localizado, edema periférico, edema pulmonar y linfedema.

^b Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor mandibular y dolor espinal.

^c Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa y reacción dérmica.

^d Incluye rinitis, rinitis viral, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron:

Trastornos del Sistema Nervioso: neuropatía periférica

Tabla 8: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO | | Dacarbazina | |
|-------------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Aumento de ALT | 25 | 3.0 | 19 | 0.5 |
| Aumento de AST | 24 | 3.6 | 19 | 0.5 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 21 | 2.6 | 14 | 1.6 |
| Aumento de bilirrubina | 13 | 3.1 | 6 | 0 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 194 a 197 pacientes) y grupo de dacarbazina (rango: 186 a 193 pacientes).

CHECKMATE-067

La seguridad de OPDIVO, administrado con ipilimumab o como monoterapia, fue evaluada en el CHECKMATE-067, un ensayo randomizado (1:1:1), a doble ciego, en 937 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico no tratados previamente [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, pacientes con una afección médica que requería tratamiento sistémico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras dentro de los 14 días del inicio de la terapia del estudio, pacientes con un resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, o pacientes con antecedentes de VIH.

Los pacientes fueron randomizados para recibir:

- OPDIVO 1 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido por OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de OPDIVO e ipilimumab; n=313), o
- OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de OPDIVO; n=313), o
- Ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 4 dosis (rama de ipilimumab; n=311).

La mediana de la duración de la exposición a OPDIVO fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 36.4 meses) para la rama de OPDIVO e ipilimumab, y de 6.6 meses (rango: 1 día a 36.0 meses) para la rama de OPDIVO. En la rama de OPDIVO e ipilimumab, el 39% estuvo expuesto a OPDIVO durante ≥ 6 meses y el 30% estuvo expuesto durante >1 año. En la rama de OPDIVO, el 53% estuvo expuesto durante ≥ 6 meses y el 40% durante >1 año.

Las características de la población fueron las siguientes: 65% de sexo masculino, mediana de edad 61 años, 97% de raza blanca, estado funcional ECOG en condición basal 0 (73%) o 1 (27%), 93% con enfermedad en Estadio IV del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC), 58% con enfermedad en estadio M1c; 36% con nivel elevado de LDH en

condición basal, 4% con antecedentes de metástasis cerebral, y 22% habían recibido terapia adyuvante.

Las reacciones adversas serias (74% y 44%), las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (47% y 18%) o a la demora de la dosis (58% y 36%), y las reacciones adversas de Grado 3 o 4 (72% y 51%) se produjeron todas con mayor frecuencia en pacientes de la rama de OPDIVO e ipilimumab que en la rama de OPDIVO.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 10\%$) en la rama de OPDIVO e ipilimumab y en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron diarrea (13% y 2.2%), colitis (10% y 1.9%) y pirexia (10% y 1.0%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en la rama de OPDIVO e ipilimumab y de OPDIVO en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron colitis (10% y 0.6%), diarrea (8% y 2.2%), aumento de ALT (4.8% y 1.0%), aumento de AST (4.5% y 0.6%) y neumonitis (1.9% y 0.3%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de OPDIVO e ipilimumab fueron fatiga, diarrea, erupción cutánea, náuseas, pirexia, prurito, dolor musculoesquelético, vómitos, disminución del apetito, tos, cefalea, disnea, infección del tracto respiratorio superior, artralgia y aumento de transaminasas. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de OPDIVO fueron fatiga, erupción, dolor musculoesquelético, diarrea, náuseas, tos, prurito, infección del tracto respiratorio superior, disminución del apetito, cefalea, estreñimiento, artralgia y vómitos.

Las Tablas 9 y 10 sintetizan la incidencia de reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en el CHECKMATE-067.

Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes de la rama de OPDIVO eipilimumab o la rama de OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

| Reacción adversa | OPDIVO e ipilimumab (n=313) | | OPDIVO (n=313) | | Ipilimumab (n=311) | |
|--|-----------------------------|----------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Generales | | | | | | |
| Fatiga ^a | 62 | 7 | 59 | 1.6 | 51 | 4.2 |
| Pirexia | 40 | 1.6 | 16 | 0 | 18 | 0.6 |
| Gastrointestinales | | | | | | |
| Diarrea | 54 | 11 | 36 | 5 | 47 | 7 |
| Náuseas | 44 | 3.8 | 30 | 0.6 | 31 | 1.9 |
| Vómitos | 31 | 3.8 | 20 | 1.0 | 17 | 1.6 |
| Piel y el tejido subcutáneo | | | | | | |
| Erupción ^b | 53 | 6 | 40 | 1.9 | 42 | 3.5 |
| Vitiligo | 9 | 0 | 10 | 0.3 | 5 | 0 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | | | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^c | 32 | 2.6 | 42 | 3.8 | 36 | 1.9 |
| Artralgia | 21 | 0.3 | 21 | 1.0 | 16 | 0.3 |
| Metabolismo y Nutrición | | | | | | |
| Disminución del apetito | 29 | 1.9 | 22 | 0 | 24 | 1.3 |
| Respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | | | |
| Tos/tos productiva | 27 | 0.3 | 28 | 0.6 | 22 | 0 |
| Disnea/disea de esfuerzo | 24 | 2.9 | 18 | 1.3 | 17 | 0.6 |
| Infecciones | | | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^d | 23 | 0 | 22 | 0.3 | 17 | 0 |
| Endocrinos | | | | | | |
| Hipotiroidismo | 19 | 0.6 | 11 | 0 | 5 | 0 |
| Hipertiroidismo | 11 | 1.3 | 6 | 0 | 1 | 0 |
| Investigaciones | | | | | | |
| Disminución de peso | 12 | 0 | 7 | 0 | 7 | 0.3 |
| Vasculares | | | | | | |
| Hipertensión ^e | 7 | 2.2 | 11 | 5 | 9 | 2.3 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia y fatiga.

^b Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa y erupción prurítica.

^c Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

^d Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

^e Incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab u OPDIVO como monoterapia fueron:
Trastornos gastrointestinales: estomatitis, perforación intestinal
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: vitiligo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: miopatía, síndrome de Sjogren, espondiloartropatía, miositis (incluye polimiositis)
Trastornos del sistema nervioso: neuritis, parálisis del nervio peroneo

Tabla 10: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO con ipilimumab o con OPDIVO como monoterapia y con una mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO más ipilimumab | | OPDIVO | | Ipilimumab | |
|-------------------------------|-----------------------|---------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) |
| Química | | | | | | |
| Aumento de ALT | 55 | 16 | 25 | 3.0 | 29 | 2.7 |
| Hiper glucemia | 53 | 5.3 | 46 | 7 | 26 | 0 |
| Aumento de AST | 52 | 13 | 29 | 3.7 | 29 | 1.7 |
| Hiponatremia | 45 | 10 | 22 | 3.3 | 26 | 7 |
| Aumento de lipasa | 43 | 22 | 32 | 12 | 24 | 7 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 41 | 6 | 27 | 2.0 | 23 | 2.0 |
| Hipocalcemia | 31 | 1.1 | 15 | 0.7 | 20 | 0.7 |
| Aumento de amilasa | 27 | 10 | 19 | 2.7 | 15 | 1.6 |
| Aumento de creatinina | 26 | 2.7 | 19 | 0.7 | 17 | 1.3 |
| Hematología | | | | | | |
| Anemia | 52 | 2.7 | 41 | 2.6 | 41 | 6 |
| Linfopenia | 39 | 5 | 41 | 4.9 | 29 | 4.0 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: OPDIVO e ipilimumab (rango: 75 a 297); OPDIVO (rango: 81 a 306); ipilimumab (rango: 61 a 301).

Tratamiento adyuvante del melanoma CHECKMATE-238

La seguridad de OPDIVO como monoterapia se evaluó en el CHECKMATE-238, un ensayo randomizado (1:1), a doble ciego, en 905 pacientes con melanoma en Estadio IIIB/C o Estadio IV completamente resecaado, quienes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=452) o ipilimumab 10 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas a partir de la Semana 24 durante hasta a 1 año (n=453) [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración de la exposición fue de 11.5 meses en los pacientes tratados con OPDIVO y de 2.7 meses en los pacientes tratados con ipilimumab. En este ensayo en curso, el 74% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con OPDIVO. La terapia del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 9% de los pacientes tratados con OPDIVO y en el 42% de los pacientes tratados con ipilimumab. El 28% de los pacientes tratados con OPDIVO debieron omitir al menos una dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 ó 4 en el 25% de los pacientes tratados con OPDIVO.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO fueron diarrea y aumento de lipasa y amilasa. Las reacciones adversas más comunes (al menos 20%) fueron fatiga, diarrea, erupción, dolor musculoesquelético, prurito, cefalea, náuseas, infección respiratoria alta y dolor

abdominal. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune más comunes fueron erupción (16%), diarrea/colitis (6%), y hepatitis (3%).

Las Tablas 11 y 12 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-238.

Tabla 11: Reacciones adversas producidas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

| Reacción adversa | OPDIVO (n=452) | | Ipilimumab 10 mg/kg (n=453) | |
|---|----------------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 57 | 0.9 | 55 | 2.4 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 37 | 2.4 | 55 | 11 |
| Náuseas | 23 | 0.2 | 28 | 0 |
| Dolor abdominal ^b | 21 | 0.2 | 23 | 0.9 |
| Estreñimiento | 10 | 0 | 9 | 0 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción ^c | 35 | 1.1 | 47 | 5.3 |
| Prurito | 28 | 0 | 37 | 1.1 |
| Musculoesqueléticos y del tejido conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^d | 32 | 0.4 | 27 | 0.4 |
| Artralgia | 19 | 0.4 | 13 | 0.4 |
| Sistema nervioso | | | | |
| Cefalea | 23 | 0.4 | 31 | 2.0 |
| Mareos ^e | 11 | 0 | 8 | 0 |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^f | 22 | 0 | 15 | 0.2 |
| Respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Tos/tos productiva | 19 | 0 | 19 | 0 |
| Disnea/disnea de esfuerzo | 10 | 0.4 | 10 | 0.2 |
| Endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo ^g | 12 | 0.2 | 7.5 | 0.4 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, alérgica, bullosa o exfoliativa, y erupción descrita como generalizada, eritematosa, macular, papular, máculopapular, prurítica, pustular, vesicular o tipo mariposa, y erupción medicamentosa.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal y dolor en extremidades.

^e Incluye mareo postural y vértigo.

^f Incluye infección del tracto respiratorio superior, incluida infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, rinitis, faringitis y nasofaringitis.

^g Incluye hipotiroidismo secundario e hipotiroidismo autoinmune.

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO | | Ipilimumab 10 mg/kg | |
|----------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 27 | 0.4 | 12 | 0.9 |
| Anemia | 26 | 0 | 34 | 0.5 |
| Leucopenia | 14 | 0 | 2.7 | 0.2 |
| Neutropenia | 13 | 0 | 6 | 0.5 |
| Química | | | | |
| Aumento de lipasa | 25 | 7 | 23 | 9 |
| Aumento de ALT | 25 | 1.8 | 40 | 12 |
| Aumento de AST | 24 | 1.3 | 33 | 9 |
| Aumento de amilasa | 17 | 3.3 | 13 | 3.1 |
| Hiponatremia | 16 | 1.1 | 22 | 3.2 |
| Hiperpotasemia | 12 | 0.2 | 9 | 0.5 |
| Aumento de creatinina | 12 | 0 | 13 | 0 |
| Hipocalcemia | 10 | 0.7 | 16 | 0.5 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 400 a 447 pacientes) y grupo de ipilimumab 10 mg/kg (rango: 392 a 443 pacientes).

CHECKMATE-76K

La seguridad de OPDIVO como agente único se evaluó en CHECKMATE-76K, un estudio aleatorizado (2:1), doble ciego en 788 pacientes con melanoma en estadio IIB/C completamente resecable que recibieron OPDIVO 480 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=524) o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=264) hasta por 1 año. La mediana de duración de la exposición fue de 11 meses en los pacientes tratados con OPDIVO y de 11 meses en los pacientes tratados con placebo.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con OPDIVO. No se notificaron reacciones adversas serias en $\geq 1\%$ de los pacientes. Se produjo una reacción adversa mortal en 1 (0,2%) paciente (insuficiencia cardíaca y lesión renal aguda). Se suspendió OPDIVO por reacciones adversas en el 17% de los pacientes y se retrasó por reacciones adversas en el 25% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en más del 20% de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea y prurito. En el $\geq 2\%$ de los pacientes no se presentaron reacciones adversas de grado 3 o 4. En las tablas 2 y 3 se resumen las reacciones adversas y las alteraciones de los resultados de laboratorio, respectivamente, en CHECKMATE-76K.

Tabla 2. Se produjeron reacciones adversas en ≥ 10 % de los pacientes tratados con OPDIVO - CHECKMATE-76K

| Reacción adversa | OPDIVO (n=524) | | Placebo (n=264) | |
|--|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| General | | | | |
| Fatiga ^a | 37 | 0,4 | 35 | 0,4 |
| Tejido cutáneo y subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea ^b | 24 | 1,3 | 14 | 0,4 |
| Prurito | 20 | 0,2 | 11 | 0 |
| Gastrointestinal | | | | |
| Diarrea | 23 | 1,1 | 15 | 0 |
| Náuseas | 14 | 0 | 11 | 0 |
| Tejido musculoesquelético y conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^c | 18 | 0 | 19 | 0 |
| Artralgia | 16 | 0,4 | 11 | 0,4 |
| Sistema nervioso | | | | |
| Cefalea | 12 | 0,2 | 13 | 0,8 |
| Endocrino | | | | |
| Hipotiroidismo ^d | 12 | 0 | 0 | 0 |

La toxicidad se clasificó según NCI CTCAE v5.

^a Incluye astenia.

^b Incluye dermatitis, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, dermatitis psoriasisiforme, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustular, erupción vesicular.

^c Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal, dolor sacro y dolor en las extremidades.

^d Incluye hipotiroidismo autoinmunitario.

Tabla 3. Las alteraciones de resultados de laboratorio que empeoraron desde el inicio del estudio^a que se presentaron en el ≥ 10 % de los pacientes tratados con OPDIVO - CHECKMATE-76K

| Alteración de resultados de laboratorio | OPDIVO (n=524) | | Placebo (n=264) | |
|---|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Anemia | 19 | 0 | 14 | 0 |
| Linfopenia | 17 | 1,1 | 17 | 1,7 |
| Neutropenia | 10 | 0 | 10 | 0,4 |
| Química | | | | |
| Aumento de AST | 25 | 2,2 | 16 | 0,4 |
| Aumento de lipasa | 22 | 2,9 | 21 | 2,3 |
| Aumento de ALT | 20 | 2,1 | 15 | 0,4 |
| Aumento de amilasa | 17 | 0,4 | 9 | 0 |
| Aumento de creatinina | 15 | 0,4 | 13 | 0 |
| Hiponatremia | 13 | 0,6 | 11 | 0,4 |
| Hiperpotasiemia | 13 | 1,0 | 15 | 1,1 |

^a La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían al menos una medición de laboratorio disponible al inicio del estudio y durante el estudio: Grupo de OPDIVO (rango: 262 a 513 pacientes) y grupo de placebo (rango: 138 a 261 pacientes).

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Metastásico

151

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico: En Combinación con Ipilimumab
La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE 227, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, multicohorte, de diseño abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente no tratado previamente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK [véase Estudios Clínicos (14.3)]. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas o quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab fue de 4.2 meses (rango: de 1 día a 25.5 meses): el 39% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante más de 6 meses, y el 23% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante más de 1 año. Las características de la población fueron las siguientes: mediana de edad 64 años (rango: de 26 a 87); el 48% tenían ≥ 65 años de edad, el 76% eran de raza blanca, y el 67% eran de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (35%) o 1 (65%), el 85% eran exfumadores o fumadores actuales, el 11% tenían metástasis cerebrales, el 28% tenían histología escamosa, y el 72% tenían histología no escamosa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 58% de los pacientes. OPDIVO e ipilimumab fueron discontinuados por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 53% tuvieron al menos una dosis suspendida por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, diarrea/colitis, neumonitis, hepatitis, embolia pulmonar, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis. Se produjeron reacciones adversas fatales en el 1.7% de los pacientes; estas incluyeron eventos de neumonitis (4 pacientes), miocarditis, lesión renal aguda, shock, hiperglucemia, falla orgánica multisistémica e insuficiencia renal. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, diarrea/colitis, disnea, tos, hepatitis, náuseas, y prurito.

Las Tablas 13 y 14 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el estudio CHECKMATE-227.

Tabla 13: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227

| Reacción Adversa | OPDIVO e Ipilimumab (n=576) | | Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570) | |
|---|--------------------------------|-------------------|---|-------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 44 | 6 | 42 | 4.4 |
| Pirexia | 18 | 0.5 | 11 | 0.4 |
| Edema ^b | 14 | 0.2 | 12 | 0.5 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea ^c | 34 | 4.7 | 10 | 0.4 |
| Prurito ^d | 21 | 0.5 | 3.3 | 0 |
| Metabolismo y nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 31 | 2.3 | 26 | 1.4 |
| Musculoesqueléticas y del tejido conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^e | 27 | 1.9 | 16 | 0.7 |
| Artralgia | 13 | 0.9 | 2.5 | 0.2 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea/colitis ^f | 26 | 3.6 | 16 | 0.9 |
| Náuseas | 21 | 1.0 | 42 | 2.5 |
| Constipación | 18 | 0.3 | 27 | 0.5 |
| Vómitos | 13 | 1.0 | 18 | 2.3 |
| Dolor abdominal ^g | 10 | 0.2 | 9 | 0.7 |
| Respiratorias, torácicas y mediastínicas | | | | |
| Disnea ^h | 26 | 4.3 | 16 | 2.1 |
| Tos ⁱ | 23 | 0.2 | 13 | 0 |
| Hepatobiliares | | | | |
| Hepatitis ^j | 21 | 9 | 10 | 1.2 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipotiroidismo ^k | 16 | 0.5 | 1.2 | 0 |
| Hipertiroidismo ^l | 10 | 0 | 0.5 | 0 |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Neumonía ^m | 13 | 7 | 8 | 4.0 |

Tabla 13: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227

| Reacción Adversa | OPDIVO e Ipilimumab (n=576) | | Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570) | |
|-------------------------|-----------------------------|-----|--|---|
| | | | | |
| Sistema nervioso | | | | |
| Cefalea | 11 | 0.5 | 6 | 0 |

- ^a Incluye fatiga y astenia.
- ^b Incluye edema de párpado, edema de rostro, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico y edema periorbital.
- ^c Incluye dermatitis autoinmune, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, dermatitis granulomatosa, erupción cutánea generalizada, erupción medicamentosa, eczema dishidrótico, eczema, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea nodular, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea pustular, erupción cutánea tóxica.
- ^d Incluye prurito y prurito generalizado.
- ^e Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia y dolor de extremidades.
- ^f Incluye colitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa y enterocolitis viral.
- ^g Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.
- ^h Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- ⁱ Incluye tos y tos productiva.
- ^j Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis E, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis mediada por la respuesta inmune, pruebas anormales de la función hepática, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas.
- ^k Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, hipotiroidismo primario, tiroiditis, y disminución de triiodotironina libre.
- ^l Comprende disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipertiroidismo y aumento de triiodotironina libre.
- ^m Incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía por *Klebsiella*, neumonía por influenza, neumonía viral, neumonía atípica, neumonía organizada.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el estudio CHECKMATE-227 fueron:

Piel y Tejido Subcutáneo: urticaria, alopecia, eritema multiforme, vitíligo

Gastrointestinales: estomatitis, pancreatitis, gastritis

Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo: artritis, polimialgia reumática, rabdomiólisis

Sistema Nervioso: neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

Sangre y Sistema Linfático: eosinofilia

Trastornos Oculares: visión borrosa, uveítis

Cardíacas: fibrilación auricular, miocarditis

Tabla 14: Valores de Laboratorio que Empeoraron Desde el Nivel Basal^a en $\geq 20\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO e Ipilimumab | | Quimioterapia con Doblete de Platino | |
|-------------------------------|---------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Anemia | 46 | 3.6 | 78 | 14 |
| Linfopenia | 46 | 5 | 60 | 15 |
| Química | | | | |
| Hiponatremia | 41 | 12 | 26 | 4.9 |
| Aumento de AST | 39 | 5 | 26 | 0.4 |
| Aumento de ALT | 36 | 7 | 27 | 0.7 |
| Aumento de lipasa | 35 | 14 | 14 | 3.4 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 34 | 3.8 | 20 | 0.2 |
| Aumento de amilasa | 28 | 9 | 18 | 1.9 |
| Hipocalcemia | 28 | 1.7 | 17 | 1.3 |
| Hiperpotasemia | 27 | 3.4 | 22 | 0.4 |
| Aumento de creatinina | 22 | 0.9 | 17 | 0.2 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: de 494 a 556 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: de 469 a 542 pacientes).

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico o Recurrente: En Combinación con Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue evaluada en el estudio CHECKMATE-9LA [véase *Estudios Clínicos*]. Los pacientes recibieron OPDIVO 360 mg administrado cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 2 ciclos; o quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en la rama de OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue de 6 meses (rango: de 1 día a 19 meses): el 50% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >6 meses, y el 13% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 57% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino. Las reacciones adversas serias más frecuentes (>2%) fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 (2%) pacientes, que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia.

La terapia del estudio con OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino se discontinuó permanentemente por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 56% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron fatiga, dolor

musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las Tablas 15 y 16 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-9LA.

Tabla 15: Reacciones adversas en >10% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

| Reacción adversa | OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358) | | Quimioterapia con doblete de platino (n=349) | |
|---|--|----------------|--|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 49 | 5 | 40 | 4.9 |
| Pirexia | 14 | 0.6 | 10 | 0.6 |
| Musculoesqueléticas y del tejido conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^b | 39 | 4.5 | 27 | 2.0 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Náuseas | 32 | 1.7 | 41 | 0.9 |
| Diarrea ^c | 31 | 6 | 18 | 1.7 |
| Constipación | 21 | 0.6 | 23 | 0.6 |
| Vómitos | 18 | 2.0 | 17 | 1.4 |
| Dolor abdominal ^d | 12 | 0.6 | 11 | 0.9 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea ^e | 30 | 4.7 | 10 | 0.3 |
| Prurito ^f | 21 | 0.8 | 2.9 | 0 |
| Alopecia | 11 | 0.8 | 10 | 0.6 |
| Metabolismo y nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 28 | 2.0 | 22 | 1.7 |
| Respiratorias, torácicas y mediastínicas | | | | |
| Tos ^g | 19 | 0.6 | 15 | 0.9 |
| Disnea ^h | 18 | 4.7 | 14 | 3.2 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipotiroidismo ⁱ | 19 | 0.3 | 3.4 | 0 |
| Sistema nervioso | | | | |
| Cefalea | 11 | 0.6 | 7 | 0 |

Tabla 15: Reacciones adversas en >10% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

| Reacción adversa | OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358) | | Quimioterapia con doblete de platino (n=349) | |
|---------------------|--|----------------|--|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Mareos ^j | 11 | 0.6 | 6 | 0 |

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor de flanco, espasmos musculares, dolor de pecho musculoesquelético, trastorno musculoesquelético, osteitis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, artralgia, artritis, artropatía, derrame articular, artropatía psoriásica, sinovitis.

^c Incluye colitis, colitis ulcerosa, diarrea y enterocolitis.

^d Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal.

^e Incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, queratoderma blenorragia, síndrome de eritrodiseptesia palmo-plantar, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea morbiliforme, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, exfoliación dérmica, reacción dérmica, toxicidad dérmica, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.

^f Incluye prurito y prurito generalizado.

^g Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de vías respiratorias superiores.

^h Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.

ⁱ Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triiodotironina libre.

^j Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

Tabla 16: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en >20% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino | | Quimioterapia con doblete de platino | |
|-------------------------------|--|----------------|--------------------------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Anemia | 70 | 9 | 74 | 16 |
| Linfopenia | 41 | 6 | 40 | 11 |
| Neutropenia | 40 | 15 | 42 | 15 |
| Leucopenia | 36 | 10 | 40 | 9 |
| Trombocitopenia | 23 | 4.3 | 24 | 5 |
| Química | | | | |
| Hiper glucemia | 45 | 7 | 42 | 2.6 |
| Hiponatremia | 37 | 10 | 27 | 7 |
| Aumento de ALT | 34 | 4.3 | 24 | 1.2 |
| Aumento de lipasa | 31 | 12 | 10 | 2.2 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 31 | 1.2 | 26 | 0.3 |
| Aumento de amilasa | 30 | 7 | 19 | 1.3 |
| Aumento de AST | 30 | 3.5 | 22 | 0.3 |
| Hipomagnesemia | 29 | 1.2 | 33 | 0.6 |
| Hipocalcemia | 26 | 1.4 | 22 | 1.8 |
| Aumento de creatinina | 26 | 1.2 | 23 | 0.6 |
| Hiperpotasemia | 22 | 1.7 | 21 | 2.1 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (rango: de 197 a 347 pacientes) y grupo de quimioterapia con doblete de platino (rango: de 191 a 335 pacientes).

Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC Metastásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-017, un ensayo multicéntrico, abierto, randomizado, realizado en pacientes con NSCLC escamoso metastásico y progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual basado en platino previo y en el CHECKMATE-057, un ensayo randomizado, de diseño abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico y progresión durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino [véase Estudios Clínicos]. Estos ensayos excluyeron a pacientes con enfermedad autoinmune activa, con afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica o con enfermedad pulmonar intersticial sintomática. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con OPDIVO en el CHECKMATE-017 fue de 3.3 meses (rango: 1 día a 21.7+ meses) y en el CHECKMATE 057 fue de 2.6 meses (rango: 0 a 24.0+meses). En el CHECKMATE-017, el 36% de los pacientes recibieron OPDIVO durante al menos 6 meses y el 18% de los pacientes recibieron OPDIVO durante al menos 1 año, y en el CHECKMATE-057, el 30% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

En ambos ensayos, la mediana de la edad de los pacientes tratados con OPDIVO fue de 61 años (rango: 37 a 85); el 38% tenían ≥65 años de edad, el 61% eran de sexo masculino, y el 91% eran de raza blanca. El 10% de los pacientes tenían metástasis cerebral, y su estado funcional ECOG era de 0 (26%) o 1 (74%).

En el CHECKMATE-057, en la rama de OPDIVO, siete muertes se debieron a infección, incluido un caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, cuatro muertes se debieron a embolia pulmonar, y una muerte se debió a encefalitis límbica. Se produjeron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado en el 11% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes a raíz de una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, pirexia, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria. En ambos ensayos, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito.

Las Tablas 17 y 18 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el CHECKMATE-057.

Tabla 17: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas de $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

| Reacción adversa | OPDIVO (n=418) | | Docetaxel (n=397) | |
|---|----------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Tos | 31 | 0.7 | 24 | 0 |
| Metabolismo y nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 28 | 1.4 | 23 | 1.5 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | |
| Prurito | 10 | 0.2 | 2.0 | 0 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con OPDIVO y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (48% todos los grados, 5% de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (33% todos los grados), derrame pleural (4.5% todos los grados), embolia pulmonar (3.3% todos los grados).

Tabla 18: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO para todos los grados de NCI CTCAE y con una mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO | | Docetaxel | |
|-------------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Química | | | | |
| Hiponatremia | 35 | 7 | 34 | 4.9 |
| Aumento de AST | 27 | 1.9 | 13 | 0.8 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 26 | 0.7 | 18 | 0.8 |
| Aumento de ALT | 22 | 1.7 | 17 | 0.5 |
| Aumento de creatinina | 18 | 0 | 13 | 0.5 |
| Aumento de TSH ^b | 14 | N/A | 6 | N/A |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 405 a 417 pacientes) y grupo de docetaxel (rango: 372 a 390 pacientes), excepto por TSH: grupo de OPDIVO n=314 y grupo de docetaxel n=297.

^b No calificado según NCI CTCAE v4.

Mesotelioma Pleural Maligno

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irreseccable no tratado previamente [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 6 semanas por un máximo de 2 años; o quimioterapia con doblete de platino por un máximo de 6 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a 26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, pirexia, diarrea, neumonitis, derrame pleural, disnea, lesión renal aguda, reacciones relacionadas con la infusión, dolor musculoesquelético y embolia pulmonar. Se produjeron reacciones adversas letales en 4 (1.3%) pacientes, que incluyeron neumonitis, insuficiencia cardíaca aguda, sepsis y encefalitis.

Tanto OPDIVO como ipilimumab se discontinuaron permanentemente debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes, y el 52% tuvo al menos una dosis suspendida debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción dérmica, diarrea, disnea, náuseas, disminución del apetito, tos y prurito.

Las Tablas 19 y 20 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-743.

Tabla 19: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-743

| Reacción Adversa | OPDIVO e Ipilimumab (n=300) | | Quimioterapia (n=284) | |
|---|--------------------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 43 | 4.3 | 45 | 6 |
| Pirexia ^b | 18 | 1.3 | 4.6 | 0.7 |
| Edema ^c | 17 | 0 | 8 | 0 |
| Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^d | 38 | 3.3 | 17 | 1.1 |
| Artralgia | 13 | 1.0 | 1.1 | 0 |
| Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción dérmica ^e | 34 | 2.7 | 11 | 0.4 |
| Prurito ^f | 21 | 1.0 | 1.4 | 0 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea ^g | 32 | 6 | 12 | 1.1 |
| Náuseas | 24 | 0.7 | 43 | 2.5 |
| Constipación | 19 | 0.3 | 30 | 0.7 |
| Dolor abdominal ^h | 15 | 1 | 10 | 0.7 |
| Vómitos | 14 | 0 | 18 | 2.1 |
| Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas | | | | |
| Disnea ⁱ | 27 | 2.3 | 16 | 3.2 |
| Tos ^j | 23 | 0.7 | 9 | 0 |
| Metabolismo y Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 24 | 1.0 | 25 | 1.4 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipotiroidismo ^k | 15 | 0 | 1.4 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^l | 12 | 0.3 | 7 | 0 |
| Neumonía ^m | 10 | 4.0 | 4.2 | 2.1 |

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.

^c Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.

^e Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampollosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrótrico, eccema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción

- generalizada, dermatitis granulomatosa, queratoderma blenorragica, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción nodular, erupción papular, dermatitis psoriasiforme, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, exfoliación cutánea, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea tóxica y urticaria.
- ^f Incluye prurito, prurito alérgico y prurito generalizado.
- ^g Incluye diarrea, colitis, enteritis, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa, colitis microscópica, colitis ulcerosa y enterocolitis viral.
- ^h Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.
- ⁱ Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
- ^j Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
- ^k Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, disminución de triiodotironina libre, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo primario, tiroiditis, e hipotiroidismo autoinmune.
- ^l Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.
- ^m Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por aspiración y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Tabla 20: Valores de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a en $\geq 20\%$ de los Pacientes Tratados con OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-743

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO e Ipilimumab | | Quimioterapia | |
|-------------------------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Química | | | | |
| Hiperglucemia | 53 | 3.7 | 34 | 1.1 |
| Aumento de AST | 38 | 7 | 17 | 0 |
| Aumento de ALT | 37 | 7 | 15 | 0.4 |
| Aumento de lipasa | 34 | 13 | 9 | 0.8 |
| Hiponatremia | 32 | 8 | 21 | 2.9 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 31 | 3.1 | 12 | 0 |
| Hiperpotasemia | 30 | 4.1 | 16 | 0.7 |
| Hipocalcemia | 28 | 0 | 16 | 0 |
| Aumento de amilasa | 26 | 5 | 13 | 0.9 |
| Aumento de creatinina | 20 | 0.3 | 20 | 0.4 |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 43 | 8 | 57 | 14 |
| Anemia | 43 | 2.4 | 75 | 15 |

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 109 a 297 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 90 a 276 pacientes).

Carcinoma de Células Renales Avanzado

Primera Línea en Carcinoma de Células Renales **CHECKMATE-214**

La seguridad de OPDIVO con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio randomizado, abierto, en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente, que recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=547) o sunitinib 50 mg administrado por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas de un ciclo de 6 semanas (n=535) [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.9 meses (rango: 1 día a 21.4+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab, y de 7.8 meses (rango: 1 día a 20.2+ meses) en pacientes tratados con sunitinib. En este estudio, el 57% de los pacientes de la rama de OPDIVO e ipilimumab estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas

en el 31% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab. El 54% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO más ipilimumab fueron diarrea, pirexia, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis; en pacientes tratados con sunitinib, fueron neumonía, derrame pleural y disnea.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia.

Las Tablas 21 y 22 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en $>15\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab en el CHECKMATE-214.

Tabla 21: Reacciones Adversas en >15% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO más Ipilimumab - CHECKMATE-214

| Reacción Adversa | OPDIVO más Ipilimumab (n=547) | | Sunitinib (n=535) | |
|---|-------------------------------|----------------|-------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Reacción Adversa | 99 | 65 | 99 | 76 |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 58 | 8 | 69 | 13 |
| Pirexia | 25 | 0.7 | 17 | 0.6 |
| Edema ^b | 16 | 0.5 | 17 | 0.6 |
| Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción ^c | 39 | 3.7 | 25 | 1.1 |
| Prurito/prurito generalizado | 33 | 0.5 | 11 | 0 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 38 | 4.6 | 58 | 6 |
| Náuseas | 30 | 2.0 | 43 | 1.5 |
| Vómitos | 20 | 0.9 | 28 | 2.1 |
| Dolor abdominal | 19 | 1.6 | 24 | 1.9 |
| Estreñimiento | 17 | 0.4 | 18 | 0 |
| Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^d | 37 | 4.0 | 40 | 2.6 |
| Artralgia | 23 | 1.3 | 16 | 0 |
| Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | |
| Tos/tos productiva | 28 | 0.2 | 25 | 0.4 |
| Disnea/disnea de esfuerzo | 20 | 2.4 | 21 | 2.1 |
| Metabolismo y Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 21 | 1.8 | 29 | 0.9 |
| Sistema Nervioso | | | | |
| Cefalea | 19 | 0.9 | 23 | 0.9 |
| Endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo | 18 | 0.4 | 27 | 0.2 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, bullosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, máculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 22: Valores de Laboratorio de Grado 1-4 que Empeoraron desde el Valor Basal^a en >15% de los Pacientes Tratados con OPDIVO más Ipilimumab - CHECKMATE-214

| Anormalidad de Laboratorio | Cohorte de OPDIVO más Ipilimumab | | Sunitinib | |
|-------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Química | | | | |
| Aumento de lipasa | 48 | 20 | 51 | 20 |
| Aumento de creatinina | 42 | 2.1 | 46 | 1.7 |
| Aumento de ALT | 41 | 7 | 44 | 2.7 |
| Aumento de AST | 40 | 4.8 | 60 | 2.1 |
| Aumento de amilasa | 39 | 12 | 33 | 7 |
| Hiponatremia | 39 | 10 | 36 | 7 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 29 | 2.0 | 32 | 1.0 |
| Hiperpotasemia | 29 | 2.4 | 28 | 2.9 |
| Hipocalcemia | 21 | 0.4 | 35 | 0.6 |
| Hipomagnesemia | 16 | 0.4 | 26 | 1.6 |
| Hematología | | | | |
| Anemia | 43 | 3.0 | 64 | 9 |
| Lymphopenia | 36 | 5 | 63 | 14 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO más ipilimumab (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH \leq ULN en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento $>$ ULN en el grupo de OPDIVO más ipilimumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

CHECKMATE-9ER

La seguridad de OPDIVO con cabozantinib fue evaluada en el CHECKMATE-9ER, un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con RCC avanzado sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg durante 30 minutos cada 2 semanas con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez al día (n=320) o sunitinib 50 mg al día, administrado por vía oral durante 4 semanas de tratamiento seguidas por 2 semanas sin tratamiento (n=320) [véase Estudios Clínicos]. Cabozantinib podía interrumpirse o reducirse a 20 mg por día o 20 mg día por medio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14 meses (rango: 0.2 a 27 meses) en pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib. En este ensayo, el 82% de los pacientes en el brazo de OPDIVO y cabozantinib estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 60% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de un año.

Se presentaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes (\geq 2%) fueron diarrea, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar, infección del tracto urinario e hiponatremia.

Se presentaron perforaciones intestinales mortales en 3 (0.9%) pacientes.

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación de OPDIVO o cabozantinib en el 20% de los pacientes: 7% con OPDIVO solamente, 8% con cabozantinib solamente y 6% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo. Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción o reducción de dosis de OPDIVO o cabozantinib en el 83% de los pacientes: 3% con OPDIVO solamente, 46% con cabozantinib solamente y 21% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo, y 6% con ambos fármacos secuencialmente.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en \geq 20% de los pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib fueron diarrea, fatiga, hepatotoxicidad, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, erupción cutánea, hipertensión, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, náuseas, disgeusia, dolor abdominal, tos e infección del tracto respiratorio superior.

Las Tablas 23 y 24 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio en el estudio CHECKMATE-9ER.

Tabla 23: Reacciones adversas en >15% de los pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

| Reacción adversa | OPDIVO y cabozantinib (n=320) | | Sunitinib (n=320) | |
|---|----------------------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 64 | 7 | 47 | 4.4 |
| Náusea | 27 | 0.6 | 31 | 0.3 |
| Dolor abdominal ^a | 22 | 1.9 | 15 | 0.3 |
| Vómito | 17 | 1.9 | 21 | 0.3 |
| Dispepsia ^b | 15 | 0 | 22 | 0.3 |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^c | 51 | 8 | 50 | 8 |
| Hepatobiliares | | | | |
| Hepatotoxicidad ^d | 44 | 11 | 26 | 5 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | |
| Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar | 40 | 8 | 41 | 8 |
| Estomatitis ^e | 37 | 3.4 | 46 | 4.4 |
| Erupción cutánea ^f | 36 | 3.1 | 14 | 0 |
| Prurito | 19 | 0.3 | 4.4 | 0 |
| Vasculares | | | | |
| Hipertensión ^g | 36 | 13 | 39 | 14 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipotiroidismo ^h | 34 | 0.3 | 30 | 0.3 |
| Musculoesqueléticas y del tejido conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ⁱ | 33 | 3.8 | 29 | 3.1 |
| Artralgia | 18 | 0.3 | 9 | 0.3 |
| Metabolismo y nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 28 | 1.9 | 20 | 1.3 |
| Sistema nervioso | | | | |
| Disgeusia | 24 | 0 | 22 | 0 |
| Cefalea | 16 | 0 | 12 | 0.6 |
| Respiratorias, torácicas y mediastínicas | | | | |
| Tos ^j | 20 | 0.3 | 17 | 0 |
| Disfonía | 17 | 0.3 | 3.4 | 0 |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^k | 20 | 0.3 | 8 | 0.3 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

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

^b Incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye hepatotoxicidad, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamil transferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por el fármaco, aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, anomalías en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas e insuficiencia hepática.

- ^c Incluye inflamación de la mucosa, aftas y ulceraciones orales.
^f Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
^g Incluye aumento de la presión arterial y aumento de la presión arterial sistólica.
^h Incluye hipotiroidismo primario.
ⁱ Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.
^j Incluye tos productiva.
^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 24: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en >20% de los pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO y cabozantinib | | Sunitinib | |
|-------------------------------|-----------------------|----------------|----------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Química | | | | |
| Aumento de ALT | 79 | 9.8 | 39 | 3.5 |
| Aumento de AST | 77 | 7.9 | 57 | 2.6 |
| Hipofosfatemia | 69 | 28 | 48 | 10 |
| Hipocalcemia | 54 | 1.9 | 24 | 0.6 |
| Hipomagnesemia | 47 | 1.3 | 25 | 0.3 |
| Hiperglucemia | 44 | 3.5 | 44 | 1.7 |
| Hiponatremia | 43 | 11 | 36 | 1.2 |
| Aumento de lipasa | 41 | 14 | 38 | 1.3 |
| Aumento de amilasa | 41 | 10 | 28 | 6 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 41 | 2.8 | 37 | 1.6 |
| Aumento de creatinina | 39 | 1.3 | 42 | 0.6 |
| Hiperpotasemia | 35 | 4.7 | 27 | 1 |
| Hipoglucemia | 26 | 0.8 | 14 | 0.4 |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 42 | 6.6 | 45 | 10 |
| Trombocitopenia | 41 | 0.3 | 70 | 9.7 |
| Anemia | 37 | 2.5 | 61 | 4.8 |
| Leucopenia | 37 | 0.3 | 66 | 5.1 |
| Neutropenia | 35 | 3.2 | 67 | 12 |

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición basal de laboratorios y al menos una medición adicional disponible durante el estudio: grupo de OPDIVO y cabozantinib (rango: 170 a 317 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 173 a 311 pacientes).

Carcinoma de Células Renales Tratado Previamente CHECKMATE-025

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-025, un ensayo randomizado, de diseño abierto, en 803 pacientes con RCC avanzado que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de tratamiento anti-angiogénico recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397) [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5.5 meses (rango: 1 día a 29.6+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 3.7 meses (rango: 6 días a 25.7+ meses) en pacientes tratados con everolimus.

La tasa de mortalidad durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis fue del 4.7% en la rama de OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron OPDIVO. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con OPDIVO. El 44% de los pacientes que recibieron OPDIVO tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentes en al menos el 2% de los pacientes fueron lesión renal aguda, derrame pleural, neumonía, diarrea e hipercalcemia. Las reacciones adversas

más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda y artralgia. Las anomalías de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes incluyen aumento de creatinina, linfopenia, anemia, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina, hiponatremia, aumento de triglicéridos e hiperpotasemia. Además, entre los pacientes con TSH $< \text{ULN}$ en condición basal, una mayor proporción de pacientes experimentó una elevación emergente del tratamiento de TSH $> \text{ULN}$ en el grupo OPDIVO en comparación con el grupo de everolimus (26% y 14%, respectivamente).

Las Tablas 25 y 26 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-025.

Tabla 25: Reacciones adversas de Grado 1-4 en $>15\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO CHECKMATE-025

| Reacción adversa | OPDIVO (n=406) | | Everolimus (n=397) | |
|---|-------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Reacción adversa | 98 | 56 | 96 | 62 |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 56 | 6 | 57 | 7 |
| Pirexia | 17 | 0,7 | 20 | 0,8 |
| Respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Tos/tos productiva | 34 | 0 | 38 | 0,5 |
| Disnea/disnea de esfuerzo | 27 | 3,0 | 31 | 2,0 |
| Infección respiratoria superior ^b | 18 | 0 | 11 | 0 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Náuseas | 28 | 0,5 | 29 | 1 |
| Diarrea ^c | 25 | 2,2 | 32 | 1,8 |
| Estreñimiento | 23 | 0,5 | 18 | 0,5 |
| Vómitos | 16 | 0,5 | 16 | 0,5 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción ^d | 28 | 1,5 | 36 | 1,0 |
| Prurito/prurito generalizado | 19 | 0 | 14 | 0 |
| Metabolismo y nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 23 | 1,2 | 30 | 1,5 |
| Musculoesqueléticos y del tejido conectivo | | | | |
| Artralgia | 20 | 1,0 | 14 | 0,5 |
| Dolor de espalda | 21 | 3,4 | 16 | 2,8 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia, disminución de la actividad, fatiga y malestar.

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección de vías respiratorias superiores de origen viral (URI).

^c Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

^d Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica, eritema multiforme y eritema.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el CHECKMATE-025 fueron las siguientes:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: edema periférico/edema

Trastornos gastrointestinales: dolor/malestar abdominal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de extremidades, dolor musculoesquelético

Trastornos del sistema nerviosos: cefalea/migraña, neuropatía periférica

Investigaciones: descenso de peso

Trastornos dérmicos: Palmo-plantar eritrodisestesia

Tabla 26: Valores de laboratorio de Grado 1-4 de empeoramiento respecto del nivel basal^a en >15% de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-025

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO | | Everolimus | |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 42 | 6 | 53 | 11 |
| Anemia | 39 | 8 | 69 | 16 |
| Química | | | | |
| Aumento de creatinina | 42 | 2.0 | 45 | 1.6 |
| Aumento de AST | 33 | 2.8 | 39 | 1.6 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 32 | 2.3 | 32 | 0.8 |
| Hiponatremia | 32 | 7 | 26 | 6 |
| Hiperpotasemia | 30 | 4.0 | 20 | 2.1 |
| Hipocalcemia | 23 | 0.9 | 26 | 1.3 |
| Aumento de ALT | 22 | 3.2 | 31 | 0.8 |
| Hipercalemia | 19 | 3.2 | 6 | 0.3 |
| Lípidos | | | | |
| Aumento de triglicéridos | 32 | 1.5 | 67 | 11 |
| Aumento de colesterol | 21 | 0.3 | 55 | 1.4 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 259 a 401 pacientes) y grupo de everolimus (rango: 257 a 376 pacientes).

Linfoma de Hodgkin Clásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en 266 pacientes adultos con cHL (243 pacientes en el CHECKMATE-205 y 23 pacientes en el CHECKMATE-039) [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable.

La mediana de la edad fue de 34 años (rango: 18 a 72), el 98% de los pacientes habían recibido HSCT autólogo, ninguno había recibido HSCT alogénico, y el 74% había recibido brentuximab vedotina. La mediana del número de regímenes sistémicos previos fue 4 (rango: 2 a 15). Los pacientes recibieron una mediana de 23 dosis (ciclos) de OPDIVO (rango: 1 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 11 meses (rango: 0 a 23 meses).

Once pacientes murieron por causas no relacionadas a la progresión de la enfermedad: 3 por reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de nivolumab, 2 por infección de 8 a 9 meses después de completar nivolumab, y 6 por complicaciones del HSCT alogénico. Se produjeron reacciones adversas serias en el 26% de los pacientes. Se produjeron retrasos de la dosis por reacciones adversas en el 34% de los pacientes. OPDIVO se suspendió debido a reacciones adversas en el 7% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron neumonía, reacciones relacionadas con la infusión, pirexia, colitis o diarrea, derrame pleural, neumonitis y erupción cutánea. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$)

entre todos los pacientes fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, tos, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, náuseas y prurito.

Las Tablas 27 y 28 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-205 y el CHECKMATE-039.

Tabla 27: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con cHL - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

| Reacción Adversa ^a | OPDIVO (n=266) | |
|--|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Infecciones | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^b | 44 | 0.8 |
| Neumonía/bronconeumonía ^c | 13 | 3.8 |
| Congestión nasal | 11 | 0 |
| Generales | | |
| Fatiga ^d | 39 | 1.9 |
| Pirexia | 29 | <1 |
| Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | |
| Tos/tos productiva | 36 | 0 |
| Disnea/disnea de esfuerzo | 15 | 1.5 |
| Gastrointestinales | | |
| Diarrea ^e | 33 | 1.5 |
| Náuseas | 20 | 0 |
| Vómitos | 19 | <1 |
| Dolor abdominal ^f | 16 | <1 |
| Estreñimiento | 14 | 0.4 |
| Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo | | |
| Dolor musculoesquelético ^g | 26 | 1.1 |
| Artralgia | 16 | <1 |
| Piel y Tejido Subcutáneo | | |
| Erupción ^h | 24 | 1.5 |
| Prurito | 20 | 0 |
| Sistema Nervioso | | |
| Cefalea | 17 | <1 |
| Neuropatía periférica ⁱ | 12 | <1 |
| Lesiones, Intoxicación y Complicaciones de los Procedimientos | | |
| Reacción relacionada con la infusión | 14 | <1 |
| Endocrinos | | |
| Hipotiroidismo/tiroiditis | 12 | 0 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab, independientemente de la causalidad. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron hasta 30 días después de completado el régimen inicial de nivolumab.

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis y sinusitis.

^c Incluye neumonía bacteriana, neumonía micoplásmica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

^d Incluye astenia.

^e Incluye colitis.

^f Incluye malestar abdominal y dolor abdominal superior.

^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello y dolor de extremidades.

^h Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, y erupción descrita como macular, papular, máculopapular, prurítica, exfoliativa o acneiforme.

ⁱ Incluye hiperestesia, hipoestesia, parestesia, disestesia, neuropatía motriz periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía. Estos números son específicos para eventos emergentes del tratamiento.

Información adicional sobre reacciones adversas clínicamente importantes:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune: En los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el

6.0% (16/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4.9% (13/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO (un caso de Grado 3 y doce casos de Grado 2). La mediana del tiempo hasta su presentación fue de 4.5 meses (rango: 5 días a 12 meses). Los trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y se observó la resolución en doce de ellos. Cuatro pacientes discontinuaron permanentemente OPDIVO debido a neumonitis. Ocho pacientes continuaron OPDIVO (tres después de un retraso de la dosis), de los cuales dos presentaron recurrencia de la neumonitis.

Neuropatía periférica: Se reportó neuropatía periférica emergente del tratamiento en el 12% (31/266) de todos los pacientes que recibieron OPDIVO. Veintiocho pacientes (11%) tuvieron neuropatía periférica de nuevo inicio, y 3 pacientes tuvieron empeoramiento de la neuropatía desde la condición basal. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 50 días (rango: 1 a 309 días).

Complicaciones del HSCT Alogénico tras OPDIVO:

De los 17 pacientes con cHL de los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 que se sometieron a un HSCT alogénico después del tratamiento con OPDIVO, 6 pacientes (35%) murieron por complicaciones relacionadas con el trasplante. Se produjeron cinco muertes en el contexto de GVHD severa (Grado 3 a 4) o refractaria. Se produjo GVHD hiperaguda en 2 pacientes (12%), y se reportó GVHD de Grado 3 o superior en 5 pacientes (29%). Se produjo VOD hepática en 1 paciente, que recibió HSCT alogénico acondicionado de intensidad reducida y falleció por GVHD y falla multiorgánica.

La Tabla 28 sintetiza las anomalías de laboratorio en pacientes con cHL. Las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento más frecuentes ($\geq 20\%$) incluyeron citopenias, anomalías de la función hepática y aumento de lipasa. Otros hallazgos comunes ($\geq 10\%$) incluyeron aumento de creatinina, anomalías electrolíticas y aumento de amilasa.

Tabla 28: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO ^a (n=266) | |
|-------------------------------|--|---|
| | Todos los Grados (n ^b) ^b | Grados 3-4 (n ^b) ^b |
| Hematología | | |
| Leucopenia | 38 | 4.5 |
| Neutropenia | 37 | 5 |
| Trombocitopenia | 37 | 3.0 |
| Linfopenia | 32 | 11 |
| Anemia | 26 | 2.6 |
| Química^c | | |
| Aumento de AST | 33 | 2.6 |
| Aumento de ALT | 31 | 3.4 |
| Aumento de lipasa | 22 | 9 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 20 | 1.5 |
| Hiponatremia | 20 | 1.1 |
| Hipopotasemia | 16 | 1.9 |
| Aumento de creatinina | 16 | <1 |
| Hipocalcemia | 15 | <1 |
| Hiperpotasemia | 15 | 1.5 |
| Hipomagnesemia | 14 | <1 |
| Aumento de amilasa | 13 | 1.5 |
| Aumento de bilirrubina | 11 | 1.5 |

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio; rango: 203 a 266 pacientes.

^b Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron dentro de los 30 días de completado el régimen inicial de nivolumab.

^c Además, en la población de seguridad, se reportó hiperglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 27 de 69 (39%) pacientes evaluables e hipoglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 11 de 69 (16%).

Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-141, un ensayo randomizado, con control activo, abierto, multicéntrico, en pacientes con SCCHN recurrente o metastásico y progresión durante o dentro de los 6 meses después de haber recibido una terapia previa basada en platino [véase Estudios Clínicos].

El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, o carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas de histología primaria desconocida, de glándulas salivales o de histologías no escamosas (por ejemplo, melanoma de mucosa). Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=236) o un agente a elección del investigador de cetuximab (dosis inicial intravenosa de 400 mg/m², seguida por 250 mg/m² semanalmente), o metotrexato (40 a 60 mg/m² por vía intravenosa semanalmente), o docetaxel (30 a 40 mg/m² por vía intravenosa semanalmente). La mediana de la duración de la exposición a nivolumab fue de 1.9 meses (rango: 1 día a 16.1+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 18% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses y el 2.5% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

La mediana de la edad de todos los pacientes randomizados fue de 60 años (rango: 28 a 83); el 28% de los pacientes del grupo de OPDIVO tenían ≥ 65 años de edad, y el 37% del grupo comparador tenían ≥ 65 años de edad; el 83% eran de sexo masculino, y el 83% blancos, el 12% asiáticos y el 4% negros. El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (20%) o 1 (78%); el 45% de los pacientes recibieron una sola línea de terapia sistémica

171

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

previa, mientras que el 55% restante de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas, y el 90% recibió radioterapia previa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado en el 14% de los pacientes y fue demorado en el 24% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio ocurridas en pacientes con SCCHN generalmente fueron similares a las ocurridas en pacientes con melanoma y NSCLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, disnea, insuficiencia respiratoria, infección de las vías respiratorias y septicemia. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en $>10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea.

Las anormalidades de laboratorio más comunes ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron aumento de fosfatasa alcalina, aumento de amilasa, hipercalcemia, hiperpotasemia y aumento de TSH.

Carcinoma Urotelial

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

La seguridad de OPDIVO se evaluó en el CHECKMATE-274, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de OPDIVO adyuvante versus placebo en pacientes adultos que se sometieron a resección radical del UC originado en la vejiga o el tracto urinario superior (pelvis renal o uréter) y presentaron alto riesgo de recurrencia [véase Estudios Clínicos (14.8)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=351) o placebo (n=348) hasta la recurrencia o toxicidad inaceptable durante un máximo de 1 año. La mediana de duración del tratamiento con OPDIVO fue de 8.8 meses (rango: 0 a 12.5).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes tratados con OPDIVO. La reacción adversa seria más frecuente notificada en $\geq 2\%$ de los pacientes fue la infección del tracto urinario. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1% de los pacientes, que incluyeron eventos de neumonitis (0.6%). OPDIVO se discontinuó por reacciones adversas en el 18% de los pacientes. OPDIVO se retrasó por reacciones adversas en el 33% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron erupción cutánea, fatiga, diarrea, prurito, dolor musculoesquelético e infección del tracto urinario.

Las Tablas 29 y 30 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ensayo CHECKMATE-274.

Tabla 29: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-274

| Reacción adversa | OPDIVO (n=351) | | Placebo (n=348) | |
|---|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción dérmica ^a | 36 | 1.7 | 19 | 0.3 |
| Prurito | 30 | 0 | 16 | 0 |
| Generales | | | | |
| Fatiga / astenia | 36 | 1.1 | 32 | 0.3 |
| Pirexia | 10 | 0.3 | 10 | 0.3 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea ^b | 30 | 2.8 | 27 | 1.7 |
| Náusea | 16 | 0.6 | 13 | 0 |
| Dolor abdominal ^c | 15 | 0.9 | 15 | 0.6 |
| Constipación | 13 | 0.3 | 15 | 0.3 |
| Musculoesqueléticas y del tejido conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^d | 28 | 0.6 | 24 | 0.9 |
| Artralgia | 11 | 0.3 | 13 | 0 |
| Infecciones | | | | |
| Infección del tracto urinario ^e | 22 | 6 | 23 | 9 |
| Infección del tracto respiratorio superior ^f | 16 | 0.3 | 16 | 0.6 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipertiroidismo | 11 | 0 | 1.1 | 0 |
| Hipotiroidismo | 11 | 0 | 2.3 | 0 |
| Trastornos renales y urinarios | | | | |
| Falla renal ^g | 17 | 1.7 | 16 | 0.9 |
| Respiratorias, torácicas y mediastínicas | | | | |
| Tos ^h | 14 | 0 | 11 | 0 |
| Disnea ⁱ | 11 | 0.3 | 6 | 0.3 |
| Metabolismo y nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 13 | 0.9 | 7 | 0.3 |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| Mareos ^j | 11 | 0.3 | 9 | 0 |
| Hepatobiliares | | | | |
| Hepatitis ^k | 11 | 4 | 8 | 0.6 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

a Incluye acné, ampollas, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis contacto, eccema, eccema asteatótico, eccema numular, eritema, eritema multiforme, liquen escleroso, queratosis liquenoide, penfigoide, reacción de fotosensibilidad, trastorno de pigmentación, psoriasis, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, rosácea, exfoliación cutánea, lesión cutánea, reacción cutánea, erupción cutánea tóxica y urticaria.

b Incluye colitis, colitis microscópica, diarrea, duodenitis, enteritis y enterocolitis inmunomediada.

c Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, y dolor abdominal superior e inferior. d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor de hueso, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, migraña, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor de columna.

e Incluye cistitis, infección del tracto urinario por *escherichia*, pielonefritis, pielonefritis aguda, pielonefritis crónica, uretritis, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección estafilocócica del tracto urinario y urosepsis.

f Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

g Incluye lesión renal aguda, nefritis autoinmune, aumento de creatinina en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, nefritis inmunomediada, nefritis, insuficiencia renal y deterioro renal.

h Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

i Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

j Incluye mareos, mareos posturales y vértigo.

k Incluye aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, colangitis, daño hepático inducido por fármacos, insuficiencia hepática, función hepática anormal

Tabla 30: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-274

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO (n=351) | | Placebo (n=348) | |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Química | | | | |
| Aumento de creatinina | 36 | 1.7 | 36 | 2.6 |
| Aumento de amilasa | 34 | 8 | 23 | 3.2 |
| Aumento de lipasa | 33 | 12 | 31 | 10 |
| Hiperpotasemia | 32 | 5 | 30 | 6 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 24 | 2.3 | 15 | 0.6 |
| Aumento de AST | 24 | 3.5 | 16 | 0.9 |
| Aumento de ALT | 23 | 2.9 | 15 | 0.6 |
| Hiponatremia | 22 | 4.1 | 17 | 1.8 |
| Hipocalcemia | 17 | 1.2 | 11 | 0.9 |
| Hipomagnesemia | 16 | 0 | 9 | 0 |
| Hipercalcemia | 12 | 0.3 | 8 | 0.3 |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 33 | 2.9 | 27 | 1.5 |
| Anemia | 30 | 1.4 | 28 | 0.9 |
| Neutropenia | 11 | 0.6 | 10 | 0.3 |

a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio en condición basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 322 a 348 pacientes) y grupo de placebo (rango: 312 a 341 pacientes).

Cáncer Colorrectal Metastásico MSI-H o dMMR

La seguridad de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-142, un ensayo multicéntrico, no randomizado, de múltiples cohortes paralelas, abierto [véase Estudios Clínicos]. En el CHECKMATE-142, 74 pacientes con mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable, y 119 pacientes con mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, luego OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

En la cohorte de OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 13% de los pacientes, y demorado en el 45% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron colitis/diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos.

Las Tablas 31 y 32 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-142. En función del diseño del CHECKMATE-142, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 31: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes –
CHECKMATE-142

| Reacción Adversa | OPDIVO (n=74) | | OPDIVO más Ipilimumab (n=119) | |
|---|-------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 54 | 5 | 49 | 6 |
| Pirexia | 24 | 0 | 36 | 0 |
| Edema ^b | 12 | 0 | 7 | 0 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 43 | 2.7 | 45 | 3.4 |
| Dolor abdominal ^c | 34 | 2.7 | 30 | 5 |
| Náuseas | 34 | 1.4 | 26 | 0.8 |
| Vómitos | 28 | 4.1 | 20 | 1.7 |
| Constipación | 20 | 0 | 15 | 0 |
| Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^d | 28 | 1.4 | 36 | 3.4 |
| Artralgia | 19 | 0 | 14 | 0.8 |
| Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | |
| Tos | 26 | 0 | 19 | 0.8 |
| Disnea | 8 | 1 | 13 | 1.7 |
| Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción ^e | 23 | 1.4 | 25 | 4.2 |
| Prurito | 19 | 0 | 28 | 1.7 |
| Piel seca | 7 | 0 | 11 | 0 |
| Infecciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^f | 20 | 0 | 9 | 0 |
| Endocrinos | | | | |
| Hiperglucemia | 19 | 2.7 | 6 | 1 |
| Hipotiroidismo | 5 | 0 | 14 | 0.8 |
| Hipertiroidismo | 4 | 0 | 12 | 0 |
| Sistema Nervioso | | | | |
| Cefalea | 16 | 0 | 17 | 1.7 |
| Mareos | 14 | 0 | 11 | 0 |
| Metabolismo y Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 14 | 1.4 | 20 | 1.7 |
| Trastornos psiquiátricos | | | | |
| Insomnio | 9 | 0 | 13 | 0.8 |
| Investigaciones | | | | |
| Descenso de peso | 8 | 0 | 10 | 0 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

^d Incluye dolor de espalda, dolor en extremidades, mialgia, dolor de cuello y dolor óseo.

^e Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, y erupción descrita como máculopapular, eritematosa y generalizada.

^f Incluye nasofaringitis y rinitis.

Reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%).

Tabla 32: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-142

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO (n=74) | | OPDIVO más Ipilimumab (n=119) | |
|-------------------------------|----------------------|----------------|-------------------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Anemia | 50 | 7 | 42 | 9 |
| Linfopenia | 36 | 7 | 25 | 6 |
| Neutropenia | 20 | 4.3 | 18 | 0 |
| Trombocitopenia | 16 | 1.4 | 26 | 0.9 |
| Química | | | | |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 37 | 2.8 | 28 | 5 |
| Aumento de lipasa | 33 | 19 | 39 | 12 |
| Aumento de ALT | 32 | 2.8 | 33 | 12 |
| Aumento de AST | 31 | 1.4 | 40 | 12 |
| Hiponatremia | 27 | 4.3 | 26 | 5 |
| Hipocalcemia | 19 | 0 | 16 | 0 |
| Hipomagnesemia | 17 | 0 | 18 | 0 |
| Aumento de amilasa | 16 | 4.8 | 36 | 3.4 |
| Aumento de bilirrubina | 14 | 4.2 | 21 | 5 |
| Hipopotasemia | 14 | 0 | 15 | 1.8 |
| Aumento de creatinina | 12 | 0 | 25 | 3.6 |
| Hiperpotasemia | 11 | 0 | 23 | 0.9 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio. El número de pacientes evaluables oscila entre 62 y 71 para la cohorte de OPDIVO, y entre 87 y 114 para la cohorte de OPDIVO más ipilimumab.

Carcinoma Hepatocelular

La seguridad de OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas como monoterapia se evaluó en un subgrupo de 154 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Estos pacientes se enrolaron en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040, un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta [véase *Estudios Clínicos*]. Los pacientes debían tener un nivel de AST y ALT $\leq 5 \times$ ULN y un nivel de bilirrubina total < 3 mg/dL. La mediana de la duración de exposición a OPDIVO fue de 5 meses (rango: de 0 a 22+ meses). Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron pirexia, ascitis, dolor de espalda, deterioro general de la salud física, dolor abdominal, neumonía y anemia.

El perfil de toxicidad observado en estos pacientes con HCC avanzado fue generalmente similar al observado en pacientes con otros tipos de cáncer, a excepción de una mayor incidencia de elevaciones en las transaminasas y los niveles de bilirrubina. El tratamiento con OPDIVO dio como resultado elevación de AST emergente del tratamiento de Grado 3 ó 4 en 27 pacientes (18%), ALT de Grado 3 ó 4 en 16 pacientes (11%), y bilirrubina de Grado 3 ó 4 en 11 pacientes (7%). Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune que requirió corticosteroides sistémicos en 8 pacientes (5%).

La seguridad de OPDIVO 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg se evaluó en un subgrupo que comprendía a 49 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A enrolados en la Cohorte 4 del ensayo CHECKMATE-040 que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. OPDIVO e ipilimumab se administraron cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de OPDIVO 240 mg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Durante el período de

176

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

combinación de OPDIVO e ipilimumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las 4 dosis planificadas de OPDIVO e ipilimumab. Durante todo el periodo de tratamiento, la mediana de la duración de exposición a OPDIVO fue de 5.1 meses (rango: de 0 a 35+ meses) y a ipilimumab fue de 2.1 meses (rango: de 0 a 4.5 meses). El 47% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 35% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 29% de los pacientes y demorado en el 65% de los pacientes por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (reportadas en $\geq 4\%$ de los pacientes) fueron pirexia, diarrea, anemia, aumento de AST, insuficiencia adrenal, ascitis, hemorragia de várices esofágicas, hiponatremia, aumento de bilirrubina en sangre y neumonitis.

Las Tablas 33 y 34 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-040. En función del diseño del estudio, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 33: Reacciones Adversas Ocurridas en ≥10% de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

| Reacción Adversa | OPDIVO e Ipilimumab (n=49) | | OPDIVO (n=154) | |
|--|-------------------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea | 53 | 8 | 26 | 0.6 |
| Prurito | 53 | 4 | 27 | 0.6 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético | 41 | 2 | 36 | 1.9 |
| Artralgia | 10 | 0 | 8 | 0.6 |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 39 | 4 | 27 | 1.3 |
| Dolor abdominal | 22 | 6 | 34 | 3.9 |
| Náuseas | 20 | 0 | 16 | 0 |
| Ascitis | 14 | 6 | 9 | 2.6 |
| Constipación | 14 | 0 | 16 | 0 |
| Boca seca | 12 | 0 | 9 | 0 |
| Dispepsia | 12 | 2 | 8 | 0 |
| Vómitos | 12 | 2 | 14 | 0 |
| Estomatitis | 10 | 0 | 7 | 0 |
| Distensión abdominal | 8 | 0 | 11 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | |
| Tos | 37 | 0 | 23 | 0 |
| Disnea | 14 | 0 | 13 | 1.9 |
| Neumonitis | 10 | 2 | 1.3 | 0.6 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 35 | 2 | 22 | 1.3 |
| Trastornos Generales | | | | |
| Fatiga | 27 | 2 | 38 | 3.2 |
| Pirexia | 27 | 0 | 18 | 0.6 |
| Malestar | 18 | 2 | 6.5 | 0 |
| Edema | 16 | 2 | 12 | 0 |
| Enfermedad tipo influenza | 14 | 0 | 9 | 0 |
| Escalofríos | 10 | 0 | 3.9 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | |
| Cefalea | 22 | 0 | 11 | 0.6 |
| Mareos | 20 | 0 | 9 | 0 |
| Trastornos Endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo | 20 | 0 | 4.5 | 0 |
| Insuficiencia adrenal | 18 | 4 | 0.6 | 0 |
| Investigaciones | | | | |
| Disminución de peso | 20 | 0 | 7 | 0 |
| Trastornos Psiquiátricos | | | | |
| Insomnio | 18 | 0 | 10 | 0 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | | |
| Anemia | 10 | 4 | 19 | 2.6 |
| Infecciones | | | | |
| Influenza | 10 | 2 | 1.9 | 0 |

Tabla 33: Reacciones Adversas Ocurridas en ≥10% de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

| Reacción Adversa | OPDIVO e Ipilimumab (n=49) | | OPDIVO (n=154) | |
|--|-------------------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Infección del tracto respiratorio superior | 6 | 0 | 12 | 0 |
| Trastornos Vasculares | | | | |
| Hipotensión | 10 | 0 | 0.6 | 0 |

Las reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron hiperglucemia (8%), colitis (4%) y aumento de creatina fosfocinasa en sangre (2%).

Tabla 34: Anormalidades de Laboratorio Que Empeoraron Desde la Condición Basal en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO como Monoterapia en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO e Ipilimumab (n=47) | | OPDIVO* | |
|-------------------------------|----------------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 53 | 13 | 59 | 15 |
| Anemia | 43 | 4.3 | 49 | 4.6 |
| Neutropenia | 43 | 9 | 19 | 1.3 |
| Leucopenia | 40 | 2.1 | 26 | 3.3 |
| Trombocitopenia | 34 | 4.3 | 36 | 7 |
| Química | | | | |
| Aumento de AST | 66 | 40 | 58 | 18 |
| Aumento de ALT | 66 | 21 | 48 | 11 |
| Aumento de bilirrubina | 55 | 11 | 36 | 7 |
| Aumento de lipasa | 51 | 26 | 37 | 14 |
| Hiponatremia | 49 | 32 | 40 | 11 |
| Hipocalcemia | 47 | 0 | 28 | 0 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 40 | 4.3 | 44 | 7 |
| Aumento de amilasa | 38 | 15 | 31 | 6 |
| Hipopotasemia | 26 | 2.1 | 12 | 0.7 |
| Hiperpotasemia | 23 | 4.3 | 20 | 2.6 |
| Aumento de creatinina | 21 | 0 | 17 | 1.3 |
| Hipomagnesemia | 11 | 0 | 13 | 0 |

* El denominador usado para calcular la tasa vario de 140 a 152 en función del número de pacientes con un valor basal y al menos un valor luego del tratamiento.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo rebrote virológico en 4 de 28 (14%) pacientes y en 2 de 4 (50%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo rebrote virológico en 5 de 47 (11%) pacientes y en 1 de 32 (3%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. El rebrote virológico del VHB se definió como un aumento de al menos 1 log en el ADN del VHB para aquellos pacientes con ADN del VHB detectable en condición basal. El rebrote virológico del VHC se definió como un aumento de 1 log en el ARN del VHC respecto de la condición basal.

Cáncer Esofágico

Tratamiento Adyuvante del Cáncer Esofágico o de la Unión Gastroesofágica Resecado
La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-577, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, en 792 pacientes tratados con cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica completamente resecado (márgenes negativos) que tenían enfermedad patológica residual luego de la quimiorradioterapia (CRT) [véase *Estudios Clínicos*]. El ensayo excluyó a pacientes que no recibieron CRT concurrente antes de la cirugía, que tenían enfermedad resecable en estadio IV, enfermedad autoinmune o cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas por 16 semanas, seguido de 480 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas comenzando en la Semana 17. Los pacientes fueron tratados hasta la recurrencia de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un plazo total de 1 año. La mediana de la duración de la exposición fue de 10.1 meses (rango: <0.1 a 14 meses) en los pacientes tratados con OPDIVO y de 9 meses (rango: <0.1 a 15 meses) en los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que recibieron

179

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

OPDIVO, el 61% estuvieron expuestos durante >6 meses, y el 54% estuvieron expuestos durante >9 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 33% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Una reacción adversa seria reportada en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fue la neumonitis. Se produjo una reacción adversa mortal de infarto de miocardio en un paciente que recibió OPDIVO.

OPDIVO fue discontinuado en el 12% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 35 y 36 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-577.

Tabla 35: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO - CHECKMATE-577

| Reacción Adversa | OPDIVO (n=532) | | Placebo (n=260) | |
|---|-------------------------|----------------|-------------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Reacciones Adversas | 96 | 34 | 93 | 32 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 29 | 0.9 | 29 | 0.8 |
| Náuseas | 23 | 0.8 | 21 | 0 |
| Dolor abdominal ^a | 17 | 0.8 | 20 | 1.5 |
| Vómitos | 15 | 0.6 | 16 | 1.2 |
| Disfagia | 13 | 0.8 | 17 | 3.5 |
| Dispepsia ^b | 12 | 0.2 | 16 | 0.4 |
| Constipación | 11 | 0 | 12 | 0 |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^c | 34 | 1.3 | 29 | 1.5 |
| Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas | | | | |
| Tos ^d | 20 | 0.2 | 21 | 0.4 |
| Disnea ^e | 12 | 0.8 | 12 | 0.4 |
| Dérmicas y del Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea ^f | 21 | 0.9 | 10 | 0.4 |
| Prurito | 13 | 0.4 | 6 | 0 |
| Investigaciones | | | | |
| Disminución de peso | 13 | 0.4 | 9 | 0 |
| Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^g | 21 | 0.6 | 20 | 0.8 |
| Artralgia | 10 | 0.2 | 8 | 0 |
| Metabolismo y Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 15 | 0.9 | 10 | 0.8 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipotiroidismo | 11 | 0 | 1.5 | 0 |

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

^b Incluye reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye tos productiva.

^e Incluye disnea de esfuerzo.

^f Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica.

^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, mialgia intercostal, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor espinal.

Tabla 36: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a
Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-577

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO (n=532) | | Placebo (n=260) | |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Química | | | | |
| Aumento de AST | 27 | 2.1 | 22 | 0.8 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 25 | 0.8 | 18 | 0.8 |
| Aumento de albúmina | 21 | 0.2 | 18 | 0 |
| Aumento de ALT | 20 | 1.9 | 16 | 1.2 |
| Aumento de amilasa | 20 | 3.9 | 13 | 1.3 |
| Hiponatremia | 19 | 1.7 | 12 | 1.2 |
| Hiperpotasemia | 17 | 0.8 | 15 | 1.6 |
| Hipopotasemia | 12 | 1 | 11 | 1.2 |
| Aumento de transaminasas ^b | 11 | 1.5 | 6 | 1.2 |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 44 | 17 | 35 | 12 |
| Anemia | 27 | 0.8 | 21 | 0.4 |
| Neutropenia | 24 | 1.5 | 23 | 0.4 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 163 a 526 pacientes) y grupo de placebo (rango: 86 a 256 pacientes).

^b Incluye aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa.

Carcinoma de Células Escamosas de Esófago

La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-648, un ensayo aleatorizado, con control activo, multicéntrico, abierto, en pacientes con CCEE irreseccable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg los días 1 y 15, 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).
- OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.
- 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Entre los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia, la mediana de duración de tratamiento fue de 5.7 meses (rango: 0.1 a 30.6 meses). Entre los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab, la mediana de duración de tratamiento fue de 2.8 meses (rango: 0 a 24 meses).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 62% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia, y en el 69% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia fueron neumonía (11%), disfagia (7%), estenosis esofágica (2.9%), insuficiencia renal aguda (2.9%) y pirexia (2.3%). Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron neumonía (10%), pirexia (4.3%), neumonitis (4%), neumonía por aspiración (3.7%), disfagia (3.7%), función hepática anormal (2.5%) y deshidratación (2.5%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis, neumatosis intestinal, neumonía e insuficiencia renal aguda, y en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab; estas incluyeron neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo.

OPDIVO y/o la quimioterapia se discontinuaron en el 39% de los pacientes y se retrasaron en el 71% de los pacientes debido a una reacción adversa. OPDIVO y/o ipilimumab se discontinuaron en el 23% de los pacientes y se retrasaron en el 46% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron náuseas, disminución del apetito, fatiga, constipación, estomatitis, diarrea y vómitos. Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab fueron sarpullido, fatiga, pirexia, náuseas, diarrea y constipación.

Las Tablas 37 y 38 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-648.

Tabla 1: Reacciones adversas en ≥10% de los pacientes - CHECKMATE-648

| Reacción adversa | OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310) | | OPDIVO e ipilimumab (n=322) | | Cisplatino y 5-FU (n=304) | |
|--|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Gastrointestinales | | | | | | |
| Náuseas | 65 | 4.2 | 22 | 0.6 | 56 | 2.6 |
| Constipación | 44 | 1.0 | 20 | 0.3 | 43 | 1.0 |
| Estomatitis ^a | 44 | 9 | 11 | 0.6 | 35 | 3.0 |
| Diarrea | 29 | 2.9 | 22 | 1.9 | 20 | 2.0 |
| Vómitos | 23 | 2.3 | 15 | 1.6 | 19 | 3.0 |
| Disfagia | 14 | 7 | 12 | 5 | 12 | 4.9 |
| Dolor abdominal ^b | 13 | 1.9 | 10 | 0.9 | 11 | 0.7 |
| Metabolismo y nutrición | | | | | | |
| Disminución del apetito | 51 | 7 | 17 | 4.0 | 50 | 6 |
| Generales | | | | | | |
| Fatiga ^c | 47 | 3.5 | 28 | 2.5 | 41 | 4.9 |
| Pirexia ^d | 19 | 0.3 | 23 | 0.9 | 12 | 0.3 |
| Edema ^e | 16 | 0 | 7 | 0 | 13 | 0 |
| Sistema nervioso | | | | | | |
| Neuropatía periférica ^f | 18 | 1.3 | 2.8 | 0 | 13 | 1.0 |
| Psiquiátricas | | | | | | |
| Insomnio | 16 | 0 | 8 | 0 | 10 | 0.3 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | | | |
| Erupción ^g | 16 | 0.6 | 31 | 3.1 | 7 | 0 |
| Prurito | 11 | 0 | 17 | 0.9 | 3.6 | 0 |
| Alopecia | 10 | 0 | | | 11 | 0 |
| Respiratorias, torácicas y mediastínicas | | | | | | |
| Tos ^h | 16 | 0.3 | 13 | 0.3 | 13 | 0.3 |
| Infecciones e infestaciones | | | | | | |
| Neumonía ⁱ | 13 | 5 | 14 | 8 | 10 | 2.6 |
| Endocrinas | | | | | | |
| Hipotiroidismo | 7 | 0 | 14 | 0 | 0.3 | 0 |
| Investigaciones | | | | | | |
| Disminución de peso | 12 | 0.6 | 12 | 1.9 | 11 | 1.0 |
| Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo | | | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^j | 11 | 0.3 | 14 | 0.6 | 8 | 0.3 |

La toxicidad se calificó según los criterios CTCAE del NCI v4.

a Incluye úlcera aftosa, ulceración de la boca e inflamación de mucosas.

b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

c Incluye astenia y malestar general.

d Incluye fiebre asociada con el tumor.

e Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

f Incluye hiperestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.

g Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

h Incluye tos productiva.

i Incluye neumonía organizada, neumonía bacteriana y neumonía por *Pseudomonas*.

j Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 2: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-648

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310) | | OPDIVO e ipilimumab (n=322) | | Cisplatino y 5-FU (n=304) | |
|-------------------------------|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | | | |
| Anemia | 81 | 21 | 52 | 7 | 66 | 14 |
| Linfopenia | 67 | 23 | 50 | 13 | 44 | 8 |
| Neutropenia | 61 | 18 | 13 | 1.3 | 48 | 13 |
| Leucopenia | 53 | 11 | | | 39 | 5 |
| Trombocitopenia | 43 | 3.3 | 12 | 1.0 | 29 | 2.8 |
| Química | | | | | | |
| Hiponatremia | 52 | 15 | 45 | 11 | 40 | 8 |
| Hipocalcemia | 43 | 3.0 | 32 | 0 | 23 | 0.7 |
| Aumento de creatinina | 41 | 2.3 | 15 | 0.7 | 31 | 0.7 |
| Hipomagnesemia | 35 | 1.7 | 15 | 0 | 25 | 1.8 |
| Hiperglucemia | 34 | 0 | 43 | 4.3 | 36 | 0.8 |
| Hiperpotasemia | 33 | 2.3 | 23 | 1.6 | 24 | 0.7 |
| Hipopotasemia | 29 | 9 | 19 | 5 | 17 | 6 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 26 | 1.3 | 31 | 3.3 | 15 | 0 |
| Aumento de AST | 23 | 3.3 | 39 | 6 | 11 | 1.4 |
| Aumento de ALT | 23 | 2.3 | 33 | 6 | 8 | 0.7 |
| Hipoglucemia | 18 | 0.4 | 15 | 1.2 | 7 | 0 |
| Hipercalcemia | 11 | 2.6 | 15 | 2.0 | 8 | 0 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO con cisplatino y 5-FU (rango: 60 a 305 pacientes), grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 59 a 307 pacientes) o grupo de cisplatino y 5-FU (rango: 56 a 283 pacientes).

Cáncer Gástrico, Cáncer de la Unión Gastroesofágica y Adenocarcinoma Esofágico

La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia se evaluó en el CHECKMATE-649, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, en pacientes con cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico avanzado o metastásico no tratado previamente [véase *Estudios Clínicos*]. El ensayo excluyó a los pacientes que eran positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o que tenían metástasis en el SNC no tratadas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir OPDIVO en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg en combinación con mFOLFOX6 (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) cada 2 semanas o mFOLFOX6 cada 2 semanas.

- **OPDIVO 360 mg en combinación con CapeOX (capecitabina y oxaliplatino) cada 3 semanas o CapeOX cada 3 semanas.**

Los pacientes fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años. La mediana de la duración de la exposición fue de 6.8 meses (rango: 0 a 33.5 meses) en los pacientes tratados con OPDIVO y quimioterapia. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO y quimioterapia, el 54% estuvo expuesto durante > 6 meses y el 28% estuvo expuesto durante > 1 año.

Se produjeron reacciones adversas mortales en 16 (2.0%) pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis (4 pacientes), neutropenia febril (2 pacientes), accidente cerebrovascular (2 pacientes), toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, choque séptico, neumonía, infección, hemorragia gastrointestinal, trombosis de vasos mesentéricos y coagulación intravascular diseminada. Se produjeron reacciones adversas serias en el 52% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia. Se discontinuó OPDIVO y/o la quimioterapia en el 44% de los pacientes, y se suspendió al menos una dosis en el 76% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron vómitos (3.7%), neumonía (3.6%), anemia (3.6%), pirexia (2.8%), diarrea (2.7%), neutropenia febril (2.6%) y neumonitis (2.4%). Las reacciones adversas más comunes notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético.

Las Tablas 39 y 40 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-649.

Tabla 39: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO y quimioterapia - CHECKMATE-649

| Reacción adversa | OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=752) | | mFOLFOX6 o CapeOX (n=767) | |
|---|---------------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Reacción adversa | 99 | 69 | 98 | 59 |
| Sistema nervioso | | | | |
| Neuropatía periférica ^a | 53 | 7 | 46 | 4.8 |
| Cefalea | 11 | 0.8 | 6 | 0.3 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Náuseas | 48 | 3.2 | 44 | 3.7 |
| Diarrea | 39 | 5 | 34 | 3.7 |
| Vómitos | 31 | 4.2 | 29 | 4.2 |
| Dolor abdominal ^b | 27 | 2.8 | 24 | 2.6 |
| Constipación | 25 | 0.6 | 21 | 0.4 |
| Estomatitis ^c | 17 | 1.8 | 13 | 0.8 |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^d | 44 | 7 | 40 | 5 |
| Pirexia ^e | 19 | 1.0 | 11 | 0.4 |
| Edema ^f | 12 | 0.5 | 8 | 0.1 |
| Metabolismo y nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 29 | 3.6 | 26 | 2.5 |
| Hipoalbuminemia ^g | 14 | 0.3 | 9 | 0.3 |
| Investigaciones | | | | |
| Disminución del peso | 17 | 1.3 | 15 | 0.7 |
| Aumento de lipasa | 14 | 7 | 8 | 3.7 |
| Aumento de amilasa | 12 | 3.1 | 5 | 0.4 |
| Musculoesqueléticas y del tejido conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^h | 20 | 1.3 | 14 | 2.0 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea ⁱ | 18 | 1.7 | 4.4 | 0.1 |
| Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar | 13 | 1.5 | 12 | 0.8 |
| Respiratorias, torácicas y mediastínicas | | | | |
| Tos ^j | 13 | 0.1 | 9 | 0 |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Infección de las vías respiratorias superiores ^k | 10 | 0.1 | 7 | 0.1 |

La toxicidad se calificó según NCI CTC/AE v4.

^a Incluye disestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica y neuropatía sensorial periférica.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^c Incluye úlcera aftosa, ulceración de boca e inflamación mucosal.

^d Incluye astenia.

^e Incluye fiebre asociada a tumor.

^f Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^g Incluye disminución de albúmina en sangre.

^h Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, migraña, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

ⁱ Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción nodular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.

^j Incluye tos productiva.

^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 40: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-649

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782) | | mFOLFOX6 o CapeOX (n=767) | |
|----------------------------|---------------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Neutropenia | 73 | 29 | 62 | 23 |
| Leucopenia | 69 | 12 | 59 | 9 |
| Trombocitopenia | 68 | 7 | 63 | 4.4 |
| Anemia | 59 | 14 | 60 | 10 |
| Linfopenia | 59 | 12 | 49 | 9 |
| Química | | | | |
| Aumento de AST | 52 | 4.6 | 47 | 1.9 |
| Hipocalcemia | 42 | 1.6 | 37 | 1.0 |
| Hiper glucemia | 41 | 3.9 | 38 | 2.7 |
| Aumento de ALT | 37 | 3.4 | 30 | 1.9 |
| Hiponatremia | 34 | 6 | 24 | 5 |
| Hipopotasemia | 27 | 7 | 24 | 4.8 |
| Hiperbilirubinemia | 24 | 2.8 | 21 | 2.0 |
| Aumento de creatinina | 15 | 1.0 | 9 | 0.5 |
| Hiperpotasemia | 14 | 1.4 | 11 | 0.7 |
| Hipoglucemia | 12 | 0.7 | 9 | 0.2 |
| Hipernatremia | 11 | 0.5 | 7.1 | 0 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 407 a 767 pacientes) o grupo de mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 405 a 735 pacientes).

Immunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el cronograma de muestreo, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra OPDIVO con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

De los 2085 pacientes que fueron tratados con OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, el 11% dio positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), y el 0.7% tuvo anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni un aumento de la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

De los pacientes con melanoma, carcinoma de células renales avanzado, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente, y mesotelioma pleural maligno que fueron tratados con OPDIVO e ipilimumab y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 26% (132/516) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 36.7% (180/491) y 25.7% (69/269) con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 38% (149/394) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg

cada 3 semanas. La incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 0.8% (4/516) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 1.4% (7/491) y 0.7% (2/269) con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 4.6% (18/394) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

De los pacientes con carcinoma hepatocelular que fueron tratados con OPDIVO e ipilimumab cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO cada 2 semanas, y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 45% (20/44) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg y del 56% (27/48) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg; la correspondiente incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 14% (6/44) y 23% (11/48), respectivamente.

De los pacientes con NSCLC que fueron tratados con OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino, y fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpo antinivolumab fue del 34% (104/308); la incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 2.6% (8/308).

No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con el desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

Experiencia Posterior a la Comercialización

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

Oculares: Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Complicaciones del tratamiento con OPDIVO luego del HSCT alogénico: GVHD aguda y crónica severa, refractaria al tratamiento

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: linfocitosis hemofagocítica (HLH) (incluidos casos mortales), anemia hemolítica autoinmune (incluidos casos mortales).

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

Resumen del Riesgo

Sobre la base de los datos recogidos en estudios con animales y su mecanismo de acción [véase *Farmacología Clínica*], OPDIVO puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría [véase

Datos]. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina G4 (IgG4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de OPDIVO probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos sobre el uso de OPDIVO en mujeres embarazadas para poder evaluar el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

El riesgo de referencia en la población general de EE.UU. de defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en Animales

Una función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg (sobre la base del AUC). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones PD-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

Mujeres en Período de Lactancia

Resumen del Riesgo

No hay datos sobre la presencia de nivolumab en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el lactante, aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento ni durante 5 meses después de la última dosis de OPDIVO.

Hombres y Mujeres en Edad Fértil

Pruebas de Embarazo

Verificar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas al momento de iniciar OPDIVO [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Anticoncepción

OPDIVO puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase *Uso en Poblaciones Específicas*]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un

método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante al menos 5 meses luego de la última dosis.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de OPDIVO en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

Uso Geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir OPDIVO como monoterapia en los ensayos CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, y CHECKMATE-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-275 (carcinoma urotelial), el 55% de los pacientes tenía 65 años de edad o más, y el 14% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio CHECKMATE-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el ATTRACTION-3 (carcinoma esofágico de células escamosas), el 53% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-577 (tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica), el 36% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 5% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes ancianos (65 años o más) y los pacientes más jóvenes.

Los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 y CHECKMATE- 141, CHECKMATE-142, y CHECKMATE-040 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir OPDIVO administrado con ipilimumab en el CHECKMATE-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

De los 550 pacientes randomizados a OPDIVO 3 mg/kg administrado junto con ipilimumab 1 mg/kg en el estudio CHECKMATE-214 (carcinoma de células renales), el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la

seguridad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En pacientes ancianos con riesgo intermedio o alto, no se informaron diferencias generales en la efectividad.

De los 49 pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en el CHECKMATE-040 (carcinoma hepatocelular), el 29% tenían entre 65 y 74 años de edad, y el 8% tenían 75 años o más. Los estudios clínicos de OPDIVO en combinación con ipilimumab no incluyeron suficiente cantidad de pacientes con carcinoma hepatocelular de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

De los 576 pacientes aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227 (NSCLC), el 48% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informó una diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad más avanzada y los más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (29%) en relación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab (18%). De los 396 pacientes en la población de eficacia primaria (PD-L1 $\geq 1\%$) aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227, el cociente de riesgo para la sobrevida global fue de 0.70 (IC del 95%: 0.55, 0.89) en los 199 pacientes de menos de 65 años en comparación con 0.91 (IC del 95%: 0.72, 1.15) en los 197 pacientes de 65 años o más [véase Estudios Clínicos].

De los 361 pacientes aleatorizados a OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas (durante 2 ciclos) en el CHECKMATE-9LA (NSCLC), el 51% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (43%) en relación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab y quimioterapia (24%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia solamente, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16% en relación con todos los pacientes que tuvieron una tasa de discontinuación del 13%. Según un análisis actualizado para la sobrevida global, de los 361 pacientes aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA, el cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.61 (IC del 95%: 0.47, 0.80) en 176 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.73 (IC del 95%: 0.56, 0.95) en los 185 pacientes de 65 años o más.

De los 303 pacientes aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con

ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab.

De los 320 pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con cabozantinib en el CHECKMATE 9ER (carcinoma de células renales), el 41% tenía 65 años o más de edad, y el 9% tenía 75 años o más de edad. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

De los 1581 pacientes aleatorizados a OPDIVO 240 mg cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas administrado en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino en el CHECKMATE-649 (GC, GEJC o EAC), el 39% tenía 65 años o más, y el 10% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

De los 303 pacientes aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab.

Sobredosis:

No se notificaron casos de sobredosis en los ensayos clínicos. En caso de sobredosis, los pacientes se deben vigilar estrechamente para signos y síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar tratamiento sintomático adecuado de forma inmediata.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto e información para prescribir.

Finalmente, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información relacionada con dosis calculadas con base en peso corporal para pacientes adultos con

peso de 40 Kg o más y con peso menor a 40 Kg para las demás indicaciones aprobadas para el producto referencia.

3.4.2.2. OPDIVO® 100MG/10ML

Expediente : 20091924
Radicado : 20231234812
Fecha : 31/08/2023
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Composición: Nivolumab 100 mg/10 mL

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab (Opdivo®), los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Melanoma:

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico).
- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de células renales (RCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

193

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irreseccable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$.

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

Adenocarcinoma gástrico:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irreseccable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$.

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/Grupo Etario
- Modificación de Reacciones Adversas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231234812 se solicita nueva indicación en *“monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que se hayan sometido a resección completa”* para nivolumab solución inyectable 100 mg/10 ml (Opdivo®). Así mismo, solicita Modificación de dosificación/grupo etario y de reacciones adversas.

Como soporte presenta estudio en curso NCT04099251 (Checkmate 76K CA20976K Effectiveness Study of Nivolumab Compared to Placebo in Prevention of Recurrent Melanoma After Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma) controlado con placebo, asignación aleatoria, doble ciego que incluyó 790 pacientes adultos y pediátricos de más de 12 años con melanoma en estadio IIB/IIC que habían sido sometidos a resección completa (788 recibieron tratamiento; 524 en el brazo de nivolumab y 264 en el brazo de placebo). Con un seguimiento mínimo general del estudio de 7.8 meses, los pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 15.8 meses en el brazo nivolumab y 15.9 meses en el brazo placebo, la mediana del número de dosis recibidas fue 12 en el brazo de nivolumab y 13 en el brazo de placebo con una duración media (rango) del tratamiento de 8.8 (0-12.1) y 9.9 (0-12.7) meses, respectivamente, riesgo de recurrencia frente a placebo con (HR) estratificado de 0.42 (IC del 95 % 0.30-0.59) y tasas de RFS a 12 meses del 89 % frente al 79 % para toda la población.

El perfil de seguridad de nivolumab fue similar al perfil de monoterapia anti- PD-1 conocido observado en estudios previos. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento grado 3-4 fueron del 10% en el grupo de nivolumab y del 2% en el grupo de placebo. Reacciones adversas de grado 3-4 que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron del 15 % frente al 3%.

Hubo 1 muerte relacionada con el tratamiento (0.2% de los pacientes) con nivolumab debido a insuficiencia cardíaca y lesión renal, pero no relacionada con la miocarditis como era de esperarse, el evento adverso más común fue la fatiga, que ocurrió con una incidencia similar tanto en el brazo de nivolumab como el de placebo.

Los eventos adversos grado 3-4 más frecuentes en el brazo de nivolumab fueron diarrea, erupción cutánea y aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y creatina fosfoquinasa en sangre, todos con una frecuencia del 1

% cada uno. El único evento adverso inmunomediado de grado 3-4 en más del 1 % de los pacientes tratados con nivolumab fue hepatitis en un 3% de los pacientes.

No se encontraron diferencias en las evaluaciones de calidad de vida, se usaron las herramientas Mapped EQ-5D-3L utility index y puntuaciones VAS.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas con la siguiente indicación así:

Melanoma:

- **Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.**
**No se ha demostrado que la administración de nivolumab (Opdivo®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.*

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 100 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica:

Solución inyectable para infusión intravenosa

Nuevas Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab (Opdivo®), los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Melanoma:

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico).
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.
**No se ha demostrado que la administración de nivolumab (Opdivo®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.*

Carcinoma de células renales (RCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irreseccable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

Adenocarcinoma gástrico:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

Carcinoma urotelial

- Nivolumab (Opdivo®) en monoterapia para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC, por sus siglas en inglés) con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%, con alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del MIUC.

Nueva Dosificación / grupo etario:

Dosis Recomendada

Las dosis recomendadas de OPDIVO como monoterapia se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendadas de OPDIVO como Monoterapia

| Indicación | Dosis recomendada de OPDIVO | Duración de la terapia |
|---|--|---|
| Melanoma irresecable o metastásico | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o | Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico | | |

| Indicación | Dosis recomendada de OPDIVO | Duración de la terapia |
|---|--|--|
| Carcinoma de células renales avanzado | 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) | |
| Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello | | |
| Tratamiento adyuvante del melanoma | <u>Pacientes adultos con un peso de 40 kg o más:</u> 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) | <u>Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable para una duración máxima del tratamiento de 12 meses</u> |
| | <u>Pacientes adultos con un peso de menos de 40 kg:</u> <u>3 mg/kg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</u> o <u>6 mg/kg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</u> | |
| Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) durante las primeras 16 semanas, seguido de 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) | Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad |
| Tratamiento adyuvante del Carcinoma urotelial | 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. Si los pacientes necesitasen cambiar de la pauta posológica de 240 mg cada 2 semanas a 480 mg cada 4 semanas, la primera dosis de 480 mg podría administrarse dos semanas después de la última dosis de 240 mg. Al contrario, si los pacientes necesitasen cambiar de la pauta posológica con 480 mg cada 4 semanas a 240 mg cada 2 semanas, la primera dosis de 240 mg debería administrarse cuatro semanas después de la última dosis de 480 mg. | La duración máxima del tratamiento es de 12 meses, o hasta que haya recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable |

Las dosis recomendadas de OPDIVO en combinación con ipilimumab u otros agentes terapéuticos se presentan en la Tabla 2. Consulte la respectiva Información de Prescripción para cada agente terapéutico administrado en combinación con OPDIVO para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda.

Tabla 2: Dosis Recomendadas de OPDIVO en Combinación con Otros Agentes Terapéuticos

| Indicación | Dosis recomendada de OPDIVO | Duración de la terapia |
|--|--|--|
| Melanoma irreseccable o metastásico | 1 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos el mismo día | En combinación con ipilimumab por un máximo de 4 dosis o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes |
| | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) | Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente | 360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas | En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o durante un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad |
| | | Y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino según histología |
| Carcinoma de células renales avanzado | 3 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos el mismo día | En combinación con ipilimumab por 4 dosis |
| | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez por día alejado de las comidas | Nivolumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad. Cabozantinib se administra hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. |
| | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) | Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico | 360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) en combinación con quimioterapia basada en | Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad |

200

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

| Indicación | Dosis recomendada de OPDIVO | Duración de la terapia |
|--|--|--|
| | <p>fluoropirimidina y platinos administrados cada 3 semanas o 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p> <p>en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrados cada 2 semanas</p> | |
| <p>Carcinoma de células escamosas de esófago</p> | <p>240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p> <p>o</p> <p>480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p> <p>en combinación con un régimen de quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino</p> | <p>Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad</p> |
| <p>Mesotelioma pleural maligno</p> | <p>360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p> <p>con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p> | <p>En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad</p> |

Modificaciones de la Dosis

No se recomienda ninguna reducción de dosis de OPDIVO. En general, se debe suspender OPDIVO en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que sean graves (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que pongan en peligro la vida (Grado 4), reacciones mediadas por la respuesta inmune graves recurrentes (Grado 3) que requieran tratamiento inmunosupresivo sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

Las modificaciones de dosis de OPDIVO o de OPDIVO en combinación por reacciones adversas que requieran un manejo diferente del indicado en estas guías generales se sintetizan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Cuando OPDIVO se administra en combinación con ipilimumab, suspender o discontinuar permanentemente tanto ipilimumab como OPDIVO por una reacción adversa que cumpla con estos lineamientos de modificación de dosis.

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

| Reacción adversa | Gravedad | Modificación de dosis |
|---|--|------------------------------|
| Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune [véase Advertencias y Precauciones (5.1)] | | |
| Neumonitis | Grado 2 | Suspender ^a |
| | Grado 3 o 4 | Discontinuar permanentemente |
| Colitis En caso de colitis en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4. | Grado 2 o 3 | Suspender ^a |
| | Grado 4 | Discontinuar permanentemente |
| Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4. | Aumentos de AST/ALT a >3 y ≤8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >1.5 y hasta ≤3 veces el ULN | Suspender ^a |
| | Aumentos de AST o ALT a >8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >3 veces el ULN | Discontinuar permanentemente |
| Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4. | El nivel basal de AST/ALT es >1 y ≤3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤5 veces el ULN y aumenta a >8 y hasta ≤10 veces el ULN. | Suspender ^a |

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

| Reacción adversa | Gravedad | Modificación de dosis |
|---|---|---|
| | AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN | Discontinuar permanentemente |
| Endocrinopatías ^c | Grado 3 o 4 | Suspender hasta lograr una condición clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la gravedad |
| Nefritis con disfunción renal | Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3 | Suspender ^a |
| | Aumento de creatinina en sangre de Grado 4 | Discontinuar permanentemente |
| Afecciones dermatológicas exfoliativas | Sospecha de SJS, TEN o DRESS | Suspender |
| | Confirmación de SJS, TEN o DRESS | Discontinuar permanentemente |
| Miocarditis | Grado 2, 3 o 4 | Discontinuar permanentemente |
| Toxicidades neurológicas | Grado 2 | Suspender ^a |
| | Grado 3 o 4 | Discontinuar permanentemente |
| Otras reacciones adversas | | |
| Reacciones relacionadas con la infusión <i>[véase Advertencias y Precauciones (5.2)]</i> | Grado 1 o 2 | Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión |
| | Grado 3 o 4 | Discontinuar permanentemente |

^a Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

^c Dependiendo de la gravedad clínica, considerar la suspensión por endocrinopatía de Grado 2 hasta que mejoren los síntomas con terapia de reemplazo hormonal. Reiniciar una vez que los síntomas agudos se hayan resuelto.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, SJS = Síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior del rango normal.

Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con terapia combinada

| Tratamiento | Reacción adversa | Gravedad | Modificación de dosis | |
|--------------------------------------|--|--|------------------------------|------------------------------|
| OPDIVO en combinación con ipilimumab | Colitis | Grado 2 | Suspender ^a | |
| | | Grado 3 o 4 | Discontinuar permanentemente | |
| | Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado o hepatitis con compromiso tumoral del hígado/no HCC | AST/ALT aumenta a >3 y ≤ 5 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a ≥ 1.5 y ≤ 3 veces el ULN | | Suspender ^a |
| | | AST o ALT >5 veces el ULN o Bilirrubina total >3 veces el ULN | | Discontinuar permanentemente |
| | Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b /HCC | El nivel basal de AST/ALT >1 y ≤ 3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤ 10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤ 5 veces el ULN y aumenta a >8 y ≤ 10 veces el ULN | | Suspender ^a |
| | | AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN | | Discontinuar permanentemente |

^a Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en combinación con ipilimumab en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

Preparación y Administración

Inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración. OPDIVO es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido. Descartar si se presenta turbia, decolorada, o contiene material particulado extraño distinto de algunas partículas proteínicas translúcidas a blancas. No agitar.

Preparación

- Retirar el volumen requerido de OPDIVO y transferirlo a una bolsa para infusión intravenosa.

- **Diluir OPDIVO con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una infusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL. El volumen total de infusión no debe exceder los 160 ml.**
 - Para pacientes con peso corporal ≥ 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 160 mL.
 - Para pacientes con peso corporal < 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 4 mL/kg de peso corporal.
- **Mezclar la solución diluida invirtiendo el envase suavemente. No agitar.**
- **Descartar los viales parcialmente usados o los viales vacíos de OPDIVO.**
- **El producto no contiene conservantes.**
- **Luego de su preparación, conservar la solución diluida en alguna de las siguientes condiciones:**
 - a temperatura entre 20°C y 25°C durante no más de 4 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura entre 20°C y 25°C de la infusión en el recipiente IV y el tiempo para la administración de la infusión, o
 - en condiciones de refrigeración a 2°C - 8°C durante no más de 24 horas desde el momento en que se prepara la infusión. Descartar la solución diluida que no haya sido usada dentro de las 24 horas desde su preparación.
- **No congelar.**

Administración

- **Administrar la infusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0.2 micrómetros a 1.2 micrómetros).**
- **Administrar OPDIVO en combinación con otros agentes terapéuticos de la siguiente manera:**
 - Con ipilimumab: administrar OPDIVO primero, seguido de ipilimumab el mismo día.
 - Con quimioterapia con doblete de platino: administrar OPDIVO primero, seguido de quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
 - Con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino: administrar OPDIVO primero, seguido de ipilimumab y luego quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
- **Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.**
- **Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.**
- **No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.**

Contraindicaciones:

OPDIVO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

205

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune Graves y Fatales

OPDIVO es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando de PD 1 (PD-L1), bloqueando la vía de PD-1/PD-L1, eliminando de este modo la inhibición de la respuesta inmune, potencialmente rompiendo la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune. Las reacciones adversas inmunomediadas importantes que se enumeran en Advertencias y Precauciones pueden no incluir todas las posibles reacciones inmunomediadas graves y fatales.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o fatales pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejidos. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Aunque las reacciones adversas inmunomediadas por lo general se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, también pueden manifestarse después de la discontinuación de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1.

La identificación y el tratamiento tempranos de las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Vigilar de cerca a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas inmunomediadas subyacentes. Evaluar las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea en condición basal y periódicamente durante el tratamiento. En caso de sospecha de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, realizar los análisis correspondientes para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones. Instituir tratamiento médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO según la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración*]. En general, si OPDIVO requiere la interrupción o discontinuación, administrar tratamiento con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que mejore a Grado 1 o menos. Cuando mejore a Grado 1 o menos, iniciar la reducción gradual de los corticosteroides y continuar disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune no son controladas con la terapia con corticosteroides.

Las guías de manejo de la toxicidad para reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas) se analizan a continuación.

Neumonitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. En

pacientes tratados con otros anticuerpos de bloqueo de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa.

OPDIVO como monoterapia

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.1% (61/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (2.1%). La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.8% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (61/61) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 84% de los 61 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por neumonitis, 14 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 (29%) tuvieron recurrencia de la neumonitis.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes con NSCLC, se produjo neumonitis inmunomediada en el 9% (50/576) de los pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, incluyendo neumonitis inmunomediada de Grado 4 (0.5%), Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.0%). Cuatro pacientes (0.7%) fallecieron por neumonitis. La neumonitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 5% de los pacientes y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 72% de los pacientes. Aproximadamente el 13% (2/16) de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis después de reiniciar OPDIVO con ipilimumab.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC tratados con OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con OPDIVO en combinación con ipilimumab solamente.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas fueron similares a las registradas en el NSCLC.

Colitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar colitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Un síntoma común incluido en la definición de colitis fue la diarrea. Se ha notificado infección o reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada resistente a los

corticosteroides. En caso de colitis resistente a los corticosteroides, considerar la posibilidad de repetir los estudios infecciosos para descartar etiologías alternativas.

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo colitis inmunomediada en el 2.9% (58/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.7%) y Grado 2 (1%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.7% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (58/58) de los pacientes con colitis. Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 86% de los 58 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por colitis, 16 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 12 (75%) tuvieron recurrencia de la colitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo colitis inmunomediada en el 25% (115/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.4%), Grado 3 (14 %) y Grado 2 (8%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 14% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 4.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (115/115) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 93% de los 115 pacientes. De los 20 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (56%) tuvieron recurrencia de la colitis.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo colitis inmunomediada en el 9% (60/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.4%) y Grado 2 (3.7%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.7% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (60/60) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes con colitis inmunomediada requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 95% de los 60 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (63%) tuvieron recurrencia de la colitis.

Hepatitis y Hepatotoxicidad Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar hepatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 1.8% (35/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (1.3%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.7% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (35/35) de los pacientes con hepatitis. Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 35 pacientes. De los 12 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hepatitis, 11 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (82%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 15% (70/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (2.4%), Grado 3 (11%) y Grado 2 (1.8%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 8% o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (70/70) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 9% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 70 pacientes. De los 16 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (57%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (1.2%), Grado 3 (4.9%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.6% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.6% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (48/48) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 88% de los 48 pacientes. De los 17 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (71%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO con Cabozantinib

OPDIVO en combinación con cabozantinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST Grado 3 y 4 en comparación con OPDIVO solo.

Monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante éste. Se debe considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando se administran los medicamentos como agentes únicos. Cuando se presenta la elevación de las enzimas hepáticas, interrumpir OPDIVO y cabozantinib, y considerar la administración de corticosteroides [véase *Posología y Administración*].

Con la combinación de OPDIVO y cabozantinib, se observó un aumento de ALT o AST de Grados 3 y 4 en el 11% de los pacientes [véase *Reacciones Adversas*]. Se reportó incremento de ALT o AST > 3 veces el ULN (Grado ≥ 2) en 83 pacientes, de los cuales 23 (28%) recibieron corticosteroides sistémicos; la elevación de los niveles de ALT o AST se redujo a Grados 0-1 en 74 pacientes (89%). Entre los 44 pacientes con un aumento de ALT o AST de Grado ≥ 2 que volvieron a recibir OPDIVO (n = 11) o cabozantinib (n = 9) administrados como agente único o ambos fármacos (n = 24), se observó recurrencia del aumento de ALT o AST Grado ≥ 2 en 2 pacientes que recibieron OPDIVO, 2 pacientes que recibieron cabozantinib, y 7 pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib.

Endocrinopatías Mediadas por la Respuesta Inmune

Insuficiencia Suprarrenal

OPDIVO puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluida terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender OPDIVO según la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.6%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 90% (18/20) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 35% de los 20 pacientes. De los 8 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por insuficiencia suprarrenal, 4 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 8% (35/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (4.2%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.4% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes.

Aproximadamente el 71% (25/35) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 37% de los 35 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 7 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.5%) y Grado 2 (4.1%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 94% (45/48) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 29% de los 48 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; todos ellos recibieron terapia de reemplazo hormonal, y 2 (18%) tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

OPDIVO con Cabozantinib

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.7% (15/320) de los pacientes con RCC que recibieron OPDIVO con cabozantinib, incluidas reacciones adversas Grado 3 (2.2%) y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y cabozantinib en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO y cabozantinib en el 2.8% de los pacientes con RCC.

Aproximadamente el 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluidos corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 27% (n = 4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con cabozantinib por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, todos (n = 6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Hipofisitis

OPDIVO puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con un efecto de masa, como dolor de cabeza, fotofobia o

defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hipofisitis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (0.3%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en <0.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 67% (8/12) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 42% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipofisitis, 2 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la hipofisitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipofisitis en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (6%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 4.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 86% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (37/42) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 38% de los 42 pacientes. De los 19 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipofisitis, 9 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (11%) tuvo recurrencia de la hipofisitis.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipofisitis en el 4.4% (29/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (0.9%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 72% (21/29) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 59% de los 29 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipofisitis, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 (18%) tuvieron recurrencia de la hipofisitis.

Trastornos de la Tiroides

OPDIVO puede provocar trastornos tiroideos inmunomediados. Puede presentarse tiroiditis con o sin endocrinopatía. Puede producirse hipotiroidismo luego del hipertiroidismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Tiroiditis

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo tiroiditis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 2 (0.2%). La tiroiditis no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.2% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 17% (2/12) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 58% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por tiroiditis, 1 reinició OPDIVO después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

Hipertiroidismo

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hipertiroidismo en el 2.7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (<0.1%) y Grado 2 (1.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 19% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol, el 7% recibió carbimazol y el 4% recibió propiltiouracilo. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 9% (5/54) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 76% de los 54 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipertiroidismo, 4 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipertiroidismo en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (4.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol y el 21% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 17% (7/42) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 91% de los 42 pacientes. De los 11 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipertiroidismo, 8 reiniciaron el

tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (13%) tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (80/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (4.5%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.3% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 80 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipertiroidismo, aproximadamente el 16% recibió metimazol y el 3% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (16/80) de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 85% de los 80 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipertiroidismo, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (27%) tuvieron recurrencia del hipertiroidismo.

Hipotiroidismo

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hipotiroidismo en el 8% (163/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (4.8%). El hipotiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 3.1% (5/163) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 35% de los 163 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipotiroidismo, 3 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (33%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipotiroidismo en el 20% (91/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% de los pacientes.

Aproximadamente el 89% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 2.2% (2/91) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 41% de los 91 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipotiroidismo, 2 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipotiroidismo en el 18% (122/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1.4% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 122 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipotiroidismo, aproximadamente el 82% recibió levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (9/122) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 27% de los 122 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipotiroidismo, 5 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (20%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Diabetes Mellitus Tipo 1, que Puede Presentarse con Cetoacidosis Diabética

Controlar a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspender OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo diabetes en el 0.9% (17/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.3%), y dos casos de cetoacidosis diabética. La diabetes no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.1% de los pacientes.

Ningún paciente (0/17) con diabetes requirió corticosteroides sistémicos. La diabetes se resolvió en el 29% de los 17 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por diabetes, ambos reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la diabetes.

Nefritis Mediada por la Respuesta Inmune con Disfunción Renal

OPDIVO puede causar nefritis inmunomediada, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

OPDIVO como monoterapia

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 1.2% (23/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.5%) y Grado 2 (0.6%). La nefritis inmunomediada y la disfunción renal condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (23/23) de los pacientes con nefritis y disfunción renal. La nefritis y la disfunción renal se resolvieron en el 78% de los 23 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por nefritis o disfunción

renal, 7 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (14%) tuvo recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones Adversas Dermatológicas Mediadas por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar erupción o dermatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y DRESS (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo erupción inmunomediada en el 9% (171/1994) de los pacientes, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (2.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (171/171) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 72% de los 171 pacientes. De los 10 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por erupción inmunomediada, 9 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (33%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo erupción inmunomediada en el 28% (127/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.8%) y Grado 2 (10%). La erupción inmunomediada provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.4% y la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (127/127) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 84% de los 127 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por erupción inmunomediada, 15 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (53%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo erupción inmunomediada en el 16% (108/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.5% de los

pacientes y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (108/108) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 75% de los 108 pacientes. De los 13 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por erupción inmunomediada, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 5 (46%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

Otras Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune

Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron OPDIVO u OPDIVO en combinación con ipilimumab, o se notificaron con el uso de otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han notificado casos graves o fatales de algunas de estas reacciones adversas.

Cardíacas/Vasculares: Miocarditis, pericarditis, vasculitis.

Sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluida la exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

Oculares: Pueden ocurrir uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir distintos grados de discapacidad visual, incluida ceguera. Si la uveítis ocurre en combinación con otras reacciones adversas inmunomediadas, considerar un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinales: Pancreatitis, que incluye aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis.

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas que incluyen insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática.

Endocrinas: Hipoparatiroidismo.

Otras (hematológicas/inmunes): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, rechazo de trasplante de órganos sólidos.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

OPDIVO puede causar reacciones relacionadas con la infusión severas, que se han reportado en <1.0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión leves o moderadas [véase *Posología/Dosis y Administración*].

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

OPDIVO como Monoterapia

En los pacientes que recibieron OPDIVO como infusión intravenosa de 60 minutos se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6.4% (127/1994) de los pacientes.

En un estudio que evaluó la farmacocinética y la seguridad de una infusión más rápida, en el que los pacientes recibieron OPDIVO como infusión intravenosa durante 60 minutos o infusión intravenosa durante 30 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 2,2% (8/368) y 2,7% (10/369) de los pacientes, respectivamente. Además, el 0.5% (2/368) y el 1,4% (5/369) de los pacientes, respectivamente, experimentaron reacciones adversas dentro de las 48 horas posteriores a la infusión que condujeron a un retraso de la dosis, a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes con melanoma y en el 8% (4/49) de los pacientes con HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes con RCC y en el 4,2% (5/119) de los pacientes con CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, respectivamente. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas

Se pueden producir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) hiperaguda, GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática (VOD) después del acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada) [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. Estas complicaciones podrían ocurrir a pesar de la terapia interviniente entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir prontamente. Considerar riesgos y beneficios del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1 antes o después del HSCT alogénico.

Toxicidad Embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Aumento de la Mortalidad en Pacientes con Mieloma Múltiple cuando se agrega OPDIVO a un análogo de talidomida y dexametasona

En ensayos clínicos randomizados realizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de un anticuerpo bloqueador de PD-1, incluido OPDIVO, a un análogo de talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado ningún anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, causó un aumento de la mortalidad. El tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de los ensayos clínicos controlados.

Nuevas Interacciones:

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano y por tanto no se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab.

Otras formas de interacción

Inmunosupresión sistémica

Se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab, debido a su interferencia potencial con la actividad farmacodinámica. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con nivolumab para tratar las reacciones adversas inmuno-relacionadas. Los resultados preliminares muestran que la inmunosupresión sistémica después del comienzo del tratamiento con nivolumab no parece excluir la respuesta de nivolumab.

Nuevas Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto.

- Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune graves y fatales [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Reacciones relacionadas con la infusión [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Complicaciones del HSCT alogénico [véase *Advertencias y Precauciones*]

Experiencia en Estudios Clínicos

219

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a OPDIVO como monoterapia en 1994 pacientes enrolados en los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, o en un ensayo de rama única en NSCLC (n=117); OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg en pacientes enrolados en el CHECKMATE-067 (n=313), CHECKMATE-040 (n=49), u otro estudio randomizado (n=94); y OPDIVO 3 mg/kg administrado con ipilimumab 1 mg/kg (n=666) en pacientes enrolados en el CHECKMATE-214 o el CHECKMATE-142; OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en los pacientes enrolados en el estudio CHECKMATE-227 (n=576) o CHECKMATE-743 (n=300); OPDIVO 360 mg con ipilimumab 1 mg/kg y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA (n=361) y OPDIVO 240 mg con cabozantinib 40 mg en pacientes incluidos en el CHECKMATE-9ER (n=320).

Melanoma Irresecable o Metastásico

Melanoma Metastásico Previamente Tratado

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-037, un estudio randomizado, abierto, en 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico [véase *Estudios Clínicos*]. Pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, reacciones adversas previas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento, pacientes con una afección que requería tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, y antecedentes de VIH. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=268) o quimioterapia a elección del investigador (n=102): dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas o carboplatino AUC 6 mg/mL/min y paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue de 5.3 meses (rango: 1 día a 13.8+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 2 meses (rango: 1 día a 9.6+ meses) en pacientes tratados con quimioterapia. En este estudio en curso, el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses y el 3% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

Las características de la población en el grupo de OPDIVO y el grupo de quimioterapia eran similares: 66% de hombres, mediana de edad 59,5 años, 98% de raza blanca, estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en condición basal 0 (59%) o 1 (41%), 74% con enfermedad en estadio M1c, 73% con melanoma cutáneo, 11%

con melanoma de mucosa, 73% recibió dos terapias previas o más para la enfermedad avanzada o metastásica, y 18% tenía metástasis cerebral. Había más pacientes en el grupo de OPDIVO con nivel elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) en condición basal (51% vs. 38%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron OPDIVO interrumpieron la dosis debido a una reacción adversa. Se registraron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 42% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a < 5% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron dolor abdominal, hiponatremia, aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa. La reacción adversa más común (reportada en $\geq 20\%$ de los pacientes) fue erupción.

Las Tablas 5 y 6 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-037.

Tabla 5: Reacciones adversas que se ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037)

| Reacción adversa | OPDIVO (n=268) | | Quimioterapia (n=102) | |
|---|----------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Piel y el tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción ^a | 21 | 0.4 | 7 | 0 |
| Prurito | 19 | 0 | 3.9 | 0 |
| Respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Tos | 17 | 0 | 6 | 0 |
| Infecciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^b | 11 | 0 | 2.0 | 0 |
| Generales | | | | |
| Edema periférico | 10 | 0 | 5 | 0 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis acneiforme.

^b Incluye rinitis, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron:

Trastornos cardíacos: arritmia ventricular

Trastornos oculares: iridociclitis

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: reacciones relacionadas con la infusión

Investigaciones: aumento de amilasa, aumento de lipasa

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitíligo, psoriasis

Tabla 6: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037)

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO | | Quimioterapia | |
|-------------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Aumento de AST | 28 | 2.4 | 12 | 1.0 |
| Hiponatremia | 25 | 5 | 18 | 1.1 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 22 | 2.4 | 13 | 1.1 |
| Aumento de ALT | 16 | 1.6 | 5 | 0 |
| Hiperpotasemia | 15 | 2.0 | 6 | 0 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 252 a 256 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 94 a 96 pacientes).

Melanoma Metastásico no Tratado Previamente

CHECKMATE-066

La seguridad de OPDIVO también fue evaluada en el CHECKMATE-066, un ensayo randomizado, doble ciego, con control activo, en 411 pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (*wildtype*), no tratados previamente [véase *Estudios Clínicos*]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune y a pacientes que requerían tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=206) o dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (n=205). La mediana de la duración de la exposición fue de 6.5 meses (rango: 1 día a 16.6 meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses, y el 12% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

Las características de la población de ensayo en el grupo de OPDIVO y en el de Dacarbazina fueron: 59% de pacientes de sexo masculino, mediana de edad de 65 años, 99.5% de raza blanca, 61% con enfermedad en estadio M1c, 74% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 4% con metástasis cerebral, y 37% con nivel elevado de LDH en condición basal. Hubo más pacientes en el grupo de OPDIVO con un estado funcional ECOG 0 (71% versus 59%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 7% de los pacientes y a la interrupción de la dosis en el 26% de los pacientes; ningún tipo único de reacción adversa representó la mayoría de las discontinuaciones de OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron aumento de gammaglutamiltransferasa (3.9%) y diarrea (3.4%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción y prurito.

Las Tablas 7 y 8 sintetizan reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-066.

Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

| Reacción adversa | OPDIVO (n=206) | | Dacarbazina (n=205) | |
|---|----------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Generales | | | | |
| Fatiga | 49 | 1.9 | 39 | 3.4 |
| Edema ^a | 12 | 1.5 | 4.9 | 0 |
| Musculoesqueléticos y del tejido conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^b | 32 | 2.9 | 25 | 2.4 |
| Piel y el tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción ^c | 28 | 1.5 | 12 | 0 |
| Prurito | 23 | 0.5 | 12 | 0 |
| Vitiligo | 11 | 0 | 0.5 | 0 |
| Eritema | 10 | 0 | 2.9 | 0 |
| Infecciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^d | 17 | 0 | 6 | 0 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye edema periorbital, edema de rostro, edema generalizado, edema gravitacional, edema localizado, edema periférico, edema pulmonar y linfedema.

^b Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor mandibular y dolor espinal.

^c Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa y reacción dérmica.

^d Incluye rinitis, rinitis viral, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron:

Trastornos del Sistema Nervioso: neuropatía periférica

Tabla 8: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO | | Dacarbazina | |
|-------------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Aumento de ALT | 25 | 3.0 | 19 | 0.5 |
| Aumento de AST | 24 | 3.6 | 19 | 0.5 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 21 | 2.6 | 14 | 1.6 |
| Aumento de bilirrubina | 13 | 3.1 | 6 | 0 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 194 a 197 pacientes) y grupo de dacarbazina (rango: 186 a 193 pacientes).

CHECKMATE-067

La seguridad de OPDIVO, administrado con ipilimumab o como monoterapia, fue evaluada en el CHECKMATE-067, un ensayo randomizado (1:1:1), a doble ciego, en 937 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico no tratados previamente [véase *Estudios Clínicos*]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, pacientes con una afección médica que requería tratamiento sistémico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras dentro de los 14 días del inicio de la terapia del estudio, pacientes con un resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, o pacientes con antecedentes de VIH.

Los pacientes fueron randomizados para recibir:

- OPDIVO 1 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido por OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de OPDIVO e ipilimumab; n=313), o
- OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de OPDIVO; n=313), o
- Ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 4 dosis (rama de ipilimumab; n=311).

La mediana de la duración de la exposición a OPDIVO fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 36.4 meses) para la rama de OPDIVO e ipilimumab, y de 6.6 meses (rango: 1 día a 36.0 meses) para la rama de OPDIVO. En la rama de OPDIVO e ipilimumab, el 39% estuvo expuesto a OPDIVO durante ≥ 6 meses y el 30% estuvo expuesto durante >1 año. En la rama de OPDIVO, el 53% estuvo expuesto durante ≥ 6 meses y el 40% durante >1 año.

Las características de la población fueron las siguientes: 65% de sexo masculino, mediana de edad 61 años, 97% de raza blanca, estado funcional ECOG en condición basal 0 (73%) o 1 (27%), 93% con enfermedad en Estadio IV del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC), 58% con enfermedad en estadio M1c; 36% con nivel elevado de LDH en

condición basal, 4% con antecedentes de metástasis cerebral, y 22% habían recibido terapia adyuvante.

Las reacciones adversas serias (74% y 44%), las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (47% y 18%) o a la demora de la dosis (58% y 36%), y las reacciones adversas de Grado 3 o 4 (72% y 51%) se produjeron todas con mayor frecuencia en pacientes de la rama de OPDIVO e ipilimumab que en la rama de OPDIVO.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 10\%$) en la rama de OPDIVO e ipilimumab y en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron diarrea (13% y 2.2%), colitis (10% y 1.9%) y pirexia (10% y 1.0%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en la rama de OPDIVO e ipilimumab y de OPDIVO en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron colitis (10% y 0.6%), diarrea (8% y 2.2%), aumento de ALT (4.8% y 1.0%), aumento de AST (4.5% y 0.6%) y neumonitis (1.9% y 0.3%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de OPDIVO e ipilimumab fueron fatiga, diarrea, erupción cutánea, náuseas, pirexia, prurito, dolor musculoesquelético, vómitos, disminución del apetito, tos, cefalea, disnea, infección del tracto respiratorio superior, artralgia y aumento de transaminasas. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de OPDIVO fueron fatiga, erupción, dolor musculoesquelético, diarrea, náuseas, tos, prurito, infección del tracto respiratorio superior, disminución del apetito, cefalea, estreñimiento, artralgia y vómitos.

Las Tablas 9 y 10 sintetizan la incidencia de reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en el CHECKMATE-067.

Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes de la rama de OPDIVO eipilimumab o la rama de OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

| Reacción adversa | OPDIVO e ipilimumab (n=313) | | OPDIVO (n=313) | | Ipilimumab (n=311) | |
|--|-----------------------------|----------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Generales | | | | | | |
| Fatiga ^a | 62 | 7 | 59 | 1.6 | 51 | 4.2 |
| Pirexia | 40 | 1.6 | 16 | 0 | 18 | 0.6 |
| Gastrointestinales | | | | | | |
| Diarrea | 54 | 11 | 36 | 5 | 47 | 7 |
| Náuseas | 44 | 3.8 | 30 | 0.6 | 31 | 1.9 |
| Vómitos | 31 | 3.8 | 20 | 1.0 | 17 | 1.6 |
| Piel y el tejido subcutáneo | | | | | | |
| Erupción ^b | 53 | 6 | 40 | 1.9 | 42 | 3.5 |
| Vitiligo | 9 | 0 | 10 | 0.3 | 5 | 0 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | | | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^c | 32 | 2.6 | 42 | 3.8 | 36 | 1.9 |
| Artralgia | 21 | 0.3 | 21 | 1.0 | 16 | 0.3 |
| Metabolismo y Nutrición | | | | | | |
| Disminución del apetito | 29 | 1.9 | 22 | 0 | 24 | 1.3 |
| Respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | | | |
| Tos/tos productiva | 27 | 0.3 | 28 | 0.6 | 22 | 0 |
| Disnea/disea de esfuerzo | 24 | 2.9 | 18 | 1.3 | 17 | 0.6 |
| Infecciones | | | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^d | 23 | 0 | 22 | 0.3 | 17 | 0 |
| Endocrinos | | | | | | |
| Hipotiroidismo | 19 | 0.6 | 11 | 0 | 5 | 0 |
| Hipertiroidismo | 11 | 1.3 | 6 | 0 | 1 | 0 |
| Investigaciones | | | | | | |
| Disminución de peso | 12 | 0 | 7 | 0 | 7 | 0.3 |
| Vasculares | | | | | | |
| Hipertensión ^e | 7 | 2.2 | 11 | 5 | 9 | 2.3 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia y fatiga.

^b Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa y erupción prurítica.

^c Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

^d Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

^e Incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab u OPDIVO como monoterapia fueron:

Trastornos gastrointestinales: estomatitis, perforación intestinal

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: vitiligo

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: miopatía, síndrome de Sjogren, espondiloartropatía, miositis (incluye polimiositis)

Trastornos del sistema nervioso: neuritis, parálisis del nervio peroneo

Tabla 10: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO con ipilimumab o con OPDIVO como monoterapia y con una mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO más ipilimumab | | OPDIVO | | Ipilimumab | |
|-------------------------------|-----------------------|---------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) |
| Química | | | | | | |
| Aumento de ALT | 55 | 16 | 25 | 3.0 | 29 | 2.7 |
| Hiper glucemia | 53 | 5.3 | 46 | 7 | 26 | 0 |
| Aumento de AST | 52 | 13 | 29 | 3.7 | 29 | 1.7 |
| Hiponatremia | 45 | 10 | 22 | 3.3 | 26 | 7 |
| Aumento de lipasa | 43 | 22 | 32 | 12 | 24 | 7 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 41 | 6 | 27 | 2.0 | 23 | 2.0 |
| Hipocalcemia | 31 | 1.1 | 15 | 0.7 | 20 | 0.7 |
| Aumento de amilasa | 27 | 10 | 19 | 2.7 | 15 | 1.6 |
| Aumento de creatinina | 26 | 2.7 | 19 | 0.7 | 17 | 1.3 |
| Hematología | | | | | | |
| Anemia | 52 | 2.7 | 41 | 2.6 | 41 | 6 |
| Linfopenia | 39 | 5 | 41 | 4.9 | 29 | 4.0 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: OPDIVO e ipilimumab (rango: 75 a 297); OPDIVO (rango: 81 a 306); ipilimumab (rango: 61 a 301).

Tratamiento adyuvante del melanoma CHECKMATE-238

La seguridad de OPDIVO como monoterapia se evaluó en el CHECKMATE-238, un ensayo randomizado (1:1), a doble ciego, en 905 pacientes con melanoma en Estadio IIIB/C o Estadio IV completamente reseccionado, quienes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=452) o ipilimumab 10 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas a partir de la Semana 24 durante hasta a 1 año (n=453) [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración de la exposición fue de 11.5 meses en los pacientes tratados con OPDIVO y de 2.7 meses en los pacientes tratados con ipilimumab. En este ensayo en curso, el 74% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con OPDIVO. La terapia del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 9% de los pacientes tratados con OPDIVO y en el 42% de los pacientes tratados con ipilimumab. El 28% de los pacientes tratados con OPDIVO debieron omitir al menos una dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 ó 4 en el 25% de los pacientes tratados con OPDIVO.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO fueron diarrea y aumento de lipasa y amilasa. Las reacciones adversas más comunes (al menos 20%) fueron fatiga, diarrea, erupción, dolor musculoesquelético, prurito, cefalea, náuseas, infección respiratoria alta y dolor

abdominal. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune más comunes fueron erupción (16%), diarrea/colitis (6%), y hepatitis (3%).

Las Tablas 11 y 12 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-238.

Tabla 11: Reacciones adversas producidas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

| Reacción adversa | OPDIVO (n=452) | | Ipilimumab 10 mg/kg (n=453) | |
|---|----------------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 57 | 0.9 | 55 | 2.4 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 37 | 2.4 | 55 | 11 |
| Náuseas | 23 | 0.2 | 28 | 0 |
| Dolor abdominal ^b | 21 | 0.2 | 23 | 0.9 |
| Estreñimiento | 10 | 0 | 9 | 0 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción ^c | 35 | 1.1 | 47 | 5.3 |
| Prurito | 28 | 0 | 37 | 1.1 |
| Musculoesqueléticos y del tejido conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^d | 32 | 0.4 | 27 | 0.4 |
| Artralgia | 19 | 0.4 | 13 | 0.4 |
| Sistema nervioso | | | | |
| Cefalea | 23 | 0.4 | 31 | 2.0 |
| Mareos ^e | 11 | 0 | 8 | 0 |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^f | 22 | 0 | 15 | 0.2 |
| Respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Tos/tos productiva | 19 | 0 | 19 | 0 |
| Disnea/disnea de esfuerzo | 10 | 0.4 | 10 | 0.2 |
| Endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo ^g | 12 | 0.2 | 7.5 | 0.4 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, alérgica, bullosa o exfoliativa, y erupción descrita como generalizada, eritematosa, macular, papular, máculopapular, prurítica, pustular, vesicular o tipo mariposa, y erupción medicamentosa.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal y dolor en extremidades.

^e Incluye mareo postural y vértigo.

^f Incluye infección del tracto respiratorio superior, incluida infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, rinitis, faringitis y nasofaringitis.

^g Incluye hipotiroidismo secundario e hipotiroidismo autoinmune.

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO | | Ipilimumab 10 mg/kg | |
|----------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 27 | 0.4 | 12 | 0.9 |
| Anemia | 26 | 0 | 34 | 0.5 |
| Leucopenia | 14 | 0 | 2.7 | 0.2 |
| Neutropenia | 13 | 0 | 6 | 0.5 |
| Química | | | | |
| Aumento de lipasa | 25 | 7 | 23 | 9 |
| Aumento de ALT | 25 | 1.8 | 40 | 12 |
| Aumento de AST | 24 | 1.3 | 33 | 9 |
| Aumento de amilasa | 17 | 3.3 | 13 | 3.1 |
| Hiponatremia | 16 | 1.1 | 22 | 3.2 |
| Hiperpotasemia | 12 | 0.2 | 9 | 0.5 |
| Aumento de creatinina | 12 | 0 | 13 | 0 |
| Hipocalcemia | 10 | 0.7 | 16 | 0.5 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 400 a 447 pacientes) y grupo de ipilimumab 10 mg/kg (rango: 392 a 443 pacientes).

CHECKMATE-76K

La seguridad de OPDIVO como agente único se evaluó en CHECKMATE-76K, un estudio aleatorizado (2:1), doble ciego en 788 pacientes con melanoma en estadio IIB/C completamente resecable que recibieron OPDIVO 480 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=524) o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=264) hasta por 1 año. La mediana de duración de la exposición fue de 11 meses en los pacientes tratados con OPDIVO y de 11 meses en los pacientes tratados con placebo.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con OPDIVO. No se notificaron reacciones adversas serias en $\geq 1\%$ de los pacientes. Se produjo una reacción adversa mortal en 1 (0,2%) paciente (insuficiencia cardíaca y lesión renal aguda). Se suspendió OPDIVO por reacciones adversas en el 17% de los pacientes y se retrasó por reacciones adversas en el 25% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en más del 20% de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea y prurito. En el $\geq 2\%$ de los pacientes no se presentaron reacciones adversas de grado 3 o 4. En las tablas 2 y 3 se resumen las reacciones adversas y las alteraciones de los resultados de laboratorio, respectivamente, en CHECKMATE-76K.

Tabla 2. Se produjeron reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO - CHECKMATE-76K

| Reacción adversa | OPDIVO (n=524) | | Placebo (n=264) | |
|--|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| General | | | | |
| Fatiga ^a | 37 | 0,4 | 35 | 0,4 |
| Tejido cutáneo y subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea ^b | 24 | 1,3 | 14 | 0,4 |
| Prurito | 20 | 0,2 | 11 | 0 |
| Gastrointestinal | | | | |
| Diarrea | 23 | 1,1 | 15 | 0 |
| Náuseas | 14 | 0 | 11 | 0 |
| Tejido musculoesquelético y conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^c | 18 | 0 | 19 | 0 |
| Artralgia | 16 | 0,4 | 11 | 0,4 |
| Sistema nervioso | | | | |
| Cefalea | 12 | 0,2 | 13 | 0,8 |
| Endocrino | | | | |
| Hipotiroidismo ^d | 12 | 0 | 0 | 0 |

La toxicidad se clasificó según NCI CTCAE v5.

^a Incluye astenia.

^b Incluye dermatitis, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, dermatitis psoriasisiforme, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustular, erupción vesicular.

^c Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal, dolor sacro y dolor en las extremidades.

^d Incluye hipotiroidismo autoinmunitario.

Tabla 3. Las alteraciones de resultados de laboratorio que empeoraron desde el inicio del estudio^a que se presentaron en el $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO - CHECKMATE-76K

| Alteración de resultados de laboratorio | OPDIVO (n=524) | | Placebo (n=264) | |
|---|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Anemia | 19 | 0 | 14 | 0 |
| Linfopenia | 17 | 1,1 | 17 | 1,7 |
| Neutropenia | 10 | 0 | 10 | 0,4 |
| Química | | | | |
| Aumento de AST | 25 | 2,2 | 16 | 0,4 |
| Aumento de lipasa | 22 | 2,9 | 21 | 2,3 |
| Aumento de ALT | 20 | 2,1 | 15 | 0,4 |
| Aumento de amilasa | 17 | 0,4 | 9 | 0 |
| Aumento de creatinina | 15 | 0,4 | 13 | 0 |
| Hiponatremia | 13 | 0,6 | 11 | 0,4 |
| Hiperpotasiemia | 13 | 1,0 | 15 | 1,1 |

^a La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían al menos una medición de laboratorio disponible al inicio del estudio y durante el estudio: Grupo de OPDIVO (rango: 262 a 513 pacientes) y grupo de placebo (rango: 138 a 261 pacientes).

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Metastásico

230

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico: En Combinación con Ipilimumab
La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE 227, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, multicohorte, de diseño abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente no tratado previamente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK [véase Estudios Clínicos (14.3)]. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas o quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab fue de 4.2 meses (rango: de 1 día a 25.5 meses): el 39% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante más de 6 meses, y el 23% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante más de 1 año. Las características de la población fueron las siguientes: mediana de edad 64 años (rango: de 26 a 87); el 48% tenían ≥ 65 años de edad, el 76% eran de raza blanca, y el 67% eran de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (35%) o 1 (65%), el 85% eran exfumadores o fumadores actuales, el 11% tenían metástasis cerebrales, el 28% tenían histología escamosa, y el 72% tenían histología no escamosa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 58% de los pacientes. OPDIVO e ipilimumab fueron discontinuados por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 53% tuvieron al menos una dosis suspendida por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, diarrea/colitis, neumonitis, hepatitis, embolia pulmonar, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis. Se produjeron reacciones adversas fatales en el 1.7% de los pacientes; estas incluyeron eventos de neumonitis (4 pacientes), miocarditis, lesión renal aguda, shock, hiperglucemia, falla orgánica multisistémica e insuficiencia renal. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, diarrea/colitis, disnea, tos, hepatitis, náuseas, y prurito.

Las Tablas 13 y 14 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el estudio CHECKMATE-227.

Tabla 13: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227

| Reacción Adversa | OPDIVO e Ipilimumab (n=576) | | Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570) | |
|---|--------------------------------|-------------------|---|-------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 44 | 6 | 42 | 4.4 |
| Pirexia | 18 | 0.5 | 11 | 0.4 |
| Edema ^b | 14 | 0.2 | 12 | 0.5 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea ^c | 34 | 4.7 | 10 | 0.4 |
| Prurito ^d | 21 | 0.5 | 3.3 | 0 |
| Metabolismo y nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 31 | 2.3 | 26 | 1.4 |
| Musculoesqueléticas y del tejido conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^e | 27 | 1.9 | 16 | 0.7 |
| Artralgia | 13 | 0.9 | 2.5 | 0.2 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea/colitis ^f | 26 | 3.6 | 16 | 0.9 |
| Náuseas | 21 | 1.0 | 42 | 2.5 |
| Constipación | 18 | 0.3 | 27 | 0.5 |
| Vómitos | 13 | 1.0 | 18 | 2.3 |
| Dolor abdominal ^g | 10 | 0.2 | 9 | 0.7 |
| Respiratorias, torácicas y mediastínicas | | | | |
| Disnea ^h | 26 | 4.3 | 16 | 2.1 |
| Tos ⁱ | 23 | 0.2 | 13 | 0 |
| Hepatobiliares | | | | |
| Hepatitis ^j | 21 | 9 | 10 | 1.2 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipotiroidismo ^k | 16 | 0.5 | 1.2 | 0 |
| Hipertiroidismo ^l | 10 | 0 | 0.5 | 0 |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Neumonía ^m | 13 | 7 | 8 | 4.0 |

Tabla 13: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227

| Reacción Adversa | OPDIVO e Ipilimumab (n=576) | | Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570) | |
|-------------------------|-----------------------------|-----|--|---|
| | | | | |
| Sistema nervioso | | | | |
| Cefalea | 11 | 0.5 | 6 | 0 |

- ^a Incluye fatiga y astenia.
- ^b Incluye edema de párpado, edema de rostro, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico y edema periorbital.
- ^c Incluye dermatitis autoinmune, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, dermatitis granulomatosa, erupción cutánea generalizada, erupción medicamentosa, eczema dishidrótrico, eczema, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea nodular, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea pustular, erupción cutánea tóxica.
- ^d Incluye prurito y prurito generalizado.
- ^e Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia y dolor de extremidades.
- ^f Incluye colitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa y enterocolitis viral.
- ^g Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.
- ^h Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- ⁱ Incluye tos y tos productiva.
- ^j Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis E, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirubinemia, hepatitis mediada por la respuesta inmune, pruebas anormales de la función hepática, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas.
- ^k Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, hipotiroidismo primario, tiroiditis, y disminución de triiodotironina libre.
- ^l Comprende disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipertiroidismo y aumento de triiodotironina libre.
- ^m Incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía por *Klebsiella*, neumonía por influenza, neumonía viral, neumonía atípica, neumonía organizada.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el estudio CHECKMATE-227 fueron:

Piel y Tejido Subcutáneo: urticaria, alopecia, eritema multiforme, vitíligo

Gastrointestinales: estomatitis, pancreatitis, gastritis

Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo: artritis, polimialgia reumática, rabdomiólisis

Sistema Nervioso: neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

Sangre y Sistema Linfático: eosinofilia

Trastornos Oculares: visión borrosa, uveítis

Cardíacas: fibrilación auricular, miocarditis

Tabla 14: Valores de Laboratorio que Empeoraron Desde el Nivel Basal^a en $\geq 20\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO e Ipilimumab | | Quimioterapia con Doblete de Platino | |
|-------------------------------|---------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Anemia | 46 | 3.6 | 78 | 14 |
| Linfopenia | 46 | 5 | 60 | 15 |
| Química | | | | |
| Hiponatremia | 41 | 12 | 26 | 4.9 |
| Aumento de AST | 39 | 5 | 26 | 0.4 |
| Aumento de ALT | 36 | 7 | 27 | 0.7 |
| Aumento de lipasa | 35 | 14 | 14 | 3.4 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 34 | 3.8 | 20 | 0.2 |
| Aumento de amilasa | 28 | 9 | 18 | 1.9 |
| Hipocalcemia | 28 | 1.7 | 17 | 1.3 |
| Hiperpotasemia | 27 | 3.4 | 22 | 0.4 |
| Aumento de creatinina | 22 | 0.9 | 17 | 0.2 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: de 494 a 556 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: de 469 a 542 pacientes).

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico o Recurrente: En Combinación con Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue evaluada en el estudio CHECKMATE-9LA [véase *Estudios Clínicos*]. Los pacientes recibieron OPDIVO 360 mg administrado cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 2 ciclos; o quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en la rama de OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue de 6 meses (rango: de 1 día a 19 meses): el 50% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >6 meses, y el 13% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 57% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino. Las reacciones adversas serias más frecuentes (>2%) fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 (2%) pacientes, que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia.

La terapia del estudio con OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino se discontinuó permanentemente por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 56% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron fatiga, dolor

musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las Tablas 15 y 16 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-9LA.

Tabla 15: Reacciones adversas en >10% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

| Reacción adversa | OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358) | | Quimioterapia con doblete de platino (n=349) | |
|---|--|----------------|--|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 49 | 5 | 40 | 4.9 |
| Pirexia | 14 | 0.6 | 10 | 0.6 |
| Musculoesqueléticas y del tejido conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^b | 39 | 4.5 | 27 | 2.0 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Náuseas | 32 | 1.7 | 41 | 0.9 |
| Diarrea ^c | 31 | 6 | 18 | 1.7 |
| Constipación | 21 | 0.6 | 23 | 0.6 |
| Vómitos | 18 | 2.0 | 17 | 1.4 |
| Dolor abdominal ^d | 12 | 0.6 | 11 | 0.9 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea ^e | 30 | 4.7 | 10 | 0.3 |
| Prurito ^f | 21 | 0.8 | 2.9 | 0 |
| Alopecia | 11 | 0.8 | 10 | 0.6 |
| Metabolismo y nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 28 | 2.0 | 22 | 1.7 |
| Respiratorias, torácicas y mediastínicas | | | | |
| Tos ^g | 19 | 0.6 | 15 | 0.9 |
| Disnea ^h | 18 | 4.7 | 14 | 3.2 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipotiroidismo ⁱ | 19 | 0.3 | 3.4 | 0 |
| Sistema nervioso | | | | |
| Cefalea | 11 | 0.6 | 7 | 0 |

Tabla 15: Reacciones adversas en >10% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

| Reacción adversa | OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358) | | Quimioterapia con doblete de platino (n=349) | |
|---------------------|--|----------------|--|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Mareos ^j | 11 | 0.6 | 6 | 0 |

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor de flanco, espasmos musculares, dolor de pecho musculoesquelético, trastorno musculoesquelético, osteitis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, artralgia, artritis, artropatía, derrame articular, artropatía psoriásica, sinovitis.

^c Incluye colitis, colitis ulcerosa, diarrea y enterocolitis.

^d Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal.

^e Incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, queratoderma blenorragia, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea morbiliforme, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, exfoliación dérmica, reacción dérmica, toxicidad dérmica, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.

^f Incluye prurito y prurito generalizado.

^g Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de vías respiratorias superiores.

^h Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.

ⁱ Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triiodotironina libre.

^j Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

Tabla 16: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en >20% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino | | Quimioterapia con doblete de platino | |
|-------------------------------|--|----------------|--------------------------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Anemia | 70 | 9 | 74 | 16 |
| Linfopenia | 41 | 6 | 40 | 11 |
| Neutropenia | 40 | 15 | 42 | 15 |
| Leucopenia | 36 | 10 | 40 | 9 |
| Trombocitopenia | 23 | 4.3 | 24 | 5 |
| Química | | | | |
| Hiper glucemia | 45 | 7 | 42 | 2.6 |
| Hiponatremia | 37 | 10 | 27 | 7 |
| Aumento de ALT | 34 | 4.3 | 24 | 1.2 |
| Aumento de lipasa | 31 | 12 | 10 | 2.2 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 31 | 1.2 | 26 | 0.3 |
| Aumento de amilasa | 30 | 7 | 19 | 1.3 |
| Aumento de AST | 30 | 3.5 | 22 | 0.3 |
| Hipomagnesemia | 29 | 1.2 | 33 | 0.6 |
| Hipocalcemia | 26 | 1.4 | 22 | 1.8 |
| Aumento de creatinina | 26 | 1.2 | 23 | 0.6 |
| Hiperpotasemia | 22 | 1.7 | 21 | 2.1 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (rango: de 197 a 347 pacientes) y grupo de quimioterapia con doblete de platino (rango: de 191 a 335 pacientes).

Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC Metastásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-017, un ensayo multicéntrico, abierto, randomizado, realizado en pacientes con NSCLC escamoso metastásico y progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual basado en platino previo y en el CHECKMATE-057, un ensayo randomizado, de diseño abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico y progresión durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino [véase Estudios Clínicos]. Estos ensayos excluyeron a pacientes con enfermedad autoinmune activa, con afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica o con enfermedad pulmonar intersticial sintomática. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con OPDIVO en el CHECKMATE-017 fue de 3.3 meses (rango: 1 día a 21.7+ meses) y en el CHECKMATE 057 fue de 2.6 meses (rango: 0 a 24.0+meses). En el CHECKMATE-017, el 36% de los pacientes recibieron OPDIVO durante al menos 6 meses y el 18% de los pacientes recibieron OPDIVO durante al menos 1 año, y en el CHECKMATE-057, el 30% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

En ambos ensayos, la mediana de la edad de los pacientes tratados con OPDIVO fue de 61 años (rango: 37 a 85); el 38% tenían ≥65 años de edad, el 61% eran de sexo masculino, y el 91% eran de raza blanca. El 10% de los pacientes tenían metástasis cerebral, y su estado funcional ECOG era de 0 (26%) o 1 (74%).

En el CHECKMATE-057, en la rama de OPDIVO, siete muertes se debieron a infección, incluido un caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, cuatro muertes se debieron a embolia pulmonar, y una muerte se debió a encefalitis límbica. Se produjeron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado en el 11% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes a raíz de una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, pirexia, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria. En ambos ensayos, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito.

Las Tablas 17 y 18 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el CHECKMATE-057.

Tabla 17: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas de $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

| Reacción adversa | OPDIVO (n=418) | | Docetaxel (n=397) | |
|---|----------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Tos | 31 | 0.7 | 24 | 0 |
| Metabolismo y nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 28 | 1.4 | 23 | 1.5 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | |
| Prurito | 10 | 0.2 | 2.0 | 0 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con OPDIVO y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (48% todos los grados, 5% de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (33% todos los grados), derrame pleural (4.5% todos los grados), embolia pulmonar (3.3% todos los grados).

Tabla 18: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO para todos los grados de NCI CTCAE y con una mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO | | Docetaxel | |
|-------------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Química | | | | |
| Hiponatremia | 35 | 7 | 34 | 4.9 |
| Aumento de AST | 27 | 1.9 | 13 | 0.8 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 26 | 0.7 | 18 | 0.8 |
| Aumento de ALT | 22 | 1.7 | 17 | 0.5 |
| Aumento de creatinina | 18 | 0 | 13 | 0.5 |
| Aumento de TSH ^b | 14 | N/A | 6 | N/A |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 405 a 417 pacientes) y grupo de docetaxel (rango: 372 a 390 pacientes), excepto por TSH: grupo de OPDIVO n=314 y grupo de docetaxel n=297.

^b No calificado según NCI CTCAE v4.

Mesotelioma Pleural Maligno

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irreseccable no tratado previamente [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 6 semanas por un máximo de 2 años; o quimioterapia con doblete de platino por un máximo de 6 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a 26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, pirexia, diarrea, neumonitis, derrame pleural, disnea, lesión renal aguda, reacciones relacionadas con la infusión, dolor musculoesquelético y embolia pulmonar. Se produjeron reacciones adversas letales en 4 (1.3%) pacientes, que incluyeron neumonitis, insuficiencia cardíaca aguda, sepsis y encefalitis.

Tanto OPDIVO como ipilimumab se discontinuaron permanentemente debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes, y el 52% tuvo al menos una dosis suspendida debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción dérmica, diarrea, disnea, náuseas, disminución del apetito, tos y prurito.

Las Tablas 19 y 20 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-743.

Tabla 19: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-743

| Reacción Adversa | OPDIVO e Ipilimumab (n=300) | | Quimioterapia (n=284) | |
|---|--------------------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 43 | 4.3 | 45 | 6 |
| Pirexia ^b | 18 | 1.3 | 4.6 | 0.7 |
| Edema ^c | 17 | 0 | 8 | 0 |
| Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^d | 38 | 3.3 | 17 | 1.1 |
| Artralgia | 13 | 1.0 | 1.1 | 0 |
| Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción dérmica ^e | 34 | 2.7 | 11 | 0.4 |
| Prurito ^f | 21 | 1.0 | 1.4 | 0 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea ^g | 32 | 6 | 12 | 1.1 |
| Náuseas | 24 | 0.7 | 43 | 2.5 |
| Constipación | 19 | 0.3 | 30 | 0.7 |
| Dolor abdominal ^h | 15 | 1 | 10 | 0.7 |
| Vómitos | 14 | 0 | 18 | 2.1 |
| Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas | | | | |
| Disnea ⁱ | 27 | 2.3 | 16 | 3.2 |
| Tos ^j | 23 | 0.7 | 9 | 0 |
| Metabolismo y Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 24 | 1.0 | 25 | 1.4 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipotiroidismo ^k | 15 | 0 | 1.4 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^l | 12 | 0.3 | 7 | 0 |
| Neumonía ^m | 10 | 4.0 | 4.2 | 2.1 |

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.

^c Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.

^e Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampollosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrótrico, eccema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción

- generalizada, dermatitis granulomatosa, queratoderma blenorragica, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción nodular, erupción papular, dermatitis psoriasiforme, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, exfoliación cutánea, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea tóxica y urticaria.
- ^f Incluye prurito, prurito alérgico y prurito generalizado.
- ^g Incluye diarrea, colitis, enteritis, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa, colitis microscópica, colitis ulcerosa y enterocolitis viral.
- ^h Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.
- ⁱ Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
- ^j Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
- ^k Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, disminución de triiodotironina libre, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo primario, tiroiditis, e hipotiroidismo autoinmune.
- ^l Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.
- ^m Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por aspiración y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Tabla 20: Valores de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a en $\geq 20\%$ de los Pacientes Tratados con OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-743

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO e Ipilimumab | | Quimioterapia | |
|-------------------------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Química | | | | |
| Hiperglucemia | 53 | 3.7 | 34 | 1.1 |
| Aumento de AST | 38 | 7 | 17 | 0 |
| Aumento de ALT | 37 | 7 | 15 | 0.4 |
| Aumento de lipasa | 34 | 13 | 9 | 0.8 |
| Hiponatremia | 32 | 8 | 21 | 2.9 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 31 | 3.1 | 12 | 0 |
| Hiperpotasemia | 30 | 4.1 | 16 | 0.7 |
| Hipocalcemia | 28 | 0 | 16 | 0 |
| Aumento de amilasa | 26 | 5 | 13 | 0.9 |
| Aumento de creatinina | 20 | 0.3 | 20 | 0.4 |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 43 | 8 | 57 | 14 |
| Anemia | 43 | 2.4 | 75 | 15 |

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 109 a 297 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 90 a 276 pacientes).

Carcinoma de Células Renales Avanzado

Primera Línea en Carcinoma de Células Renales CHECKMATE-214

La seguridad de OPDIVO con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio randomizado, abierto, en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente, que recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=547) o sunitinib 50 mg administrado por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas de un ciclo de 6 semanas (n=535) [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.9 meses (rango: 1 día a 21.4+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab, y de 7.8 meses (rango: 1 día a 20.2+ meses) en pacientes tratados con sunitinib. En este estudio, el 57% de los pacientes de la rama de OPDIVO e ipilimumab estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas

en el 31% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab. El 54% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO más ipilimumab fueron diarrea, pirexia, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis; en pacientes tratados con sunitinib, fueron neumonía, derrame pleural y disnea.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia.

Las Tablas 21 y 22 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en $>15\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab en el CHECKMATE-214.

Tabla 21: Reacciones Adversas en >15% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO más Ipilimumab - CHECKMATE-214

| Reacción Adversa | OPDIVO más Ipilimumab (n=547) | | Sunitinib (n=535) | |
|---|-------------------------------|----------------|-------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Reacción Adversa | 99 | 65 | 99 | 76 |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 58 | 8 | 69 | 13 |
| Pirexia | 25 | 0.7 | 17 | 0.6 |
| Edema ^b | 16 | 0.5 | 17 | 0.6 |
| Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción ^c | 39 | 3.7 | 25 | 1.1 |
| Prurito/prurito generalizado | 33 | 0.5 | 11 | 0 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 38 | 4.6 | 58 | 6 |
| Náuseas | 30 | 2.0 | 43 | 1.5 |
| Vómitos | 20 | 0.9 | 28 | 2.1 |
| Dolor abdominal | 19 | 1.6 | 24 | 1.9 |
| Estreñimiento | 17 | 0.4 | 18 | 0 |
| Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^d | 37 | 4.0 | 40 | 2.6 |
| Artralgia | 23 | 1.3 | 16 | 0 |
| Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | |
| Tos/tos productiva | 28 | 0.2 | 25 | 0.4 |
| Disnea/disnea de esfuerzo | 20 | 2.4 | 21 | 2.1 |
| Metabolismo y Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 21 | 1.8 | 29 | 0.9 |
| Sistema Nervioso | | | | |
| Cefalea | 19 | 0.9 | 23 | 0.9 |
| Endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo | 18 | 0.4 | 27 | 0.2 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, bullosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, máculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, migraña, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 22: Valores de Laboratorio de Grado 1-4 que Empeoraron desde el Valor Basal^a en >15% de los Pacientes Tratados con OPDIVO más Ipilimumab - CHECKMATE-214

| Anormalidad de Laboratorio | Cohorte de OPDIVO más Ipilimumab | | Sunitinib | |
|-------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Química | | | | |
| Aumento de lipasa | 48 | 20 | 51 | 20 |
| Aumento de creatinina | 42 | 2.1 | 46 | 1.7 |
| Aumento de ALT | 41 | 7 | 44 | 2.7 |
| Aumento de AST | 40 | 4.8 | 60 | 2.1 |
| Aumento de amilasa | 39 | 12 | 33 | 7 |
| Hiponatremia | 39 | 10 | 36 | 7 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 29 | 2.0 | 32 | 1.0 |
| Hiperpotasemia | 29 | 2.4 | 28 | 2.9 |
| Hipocalcemia | 21 | 0.4 | 35 | 0.6 |
| Hipomagnesemia | 16 | 0.4 | 26 | 1.6 |
| Hematología | | | | |
| Anemia | 43 | 3.0 | 64 | 9 |
| Lymphopenia | 36 | 5 | 63 | 14 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO más ipilimumab (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH \leq ULN en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento $>$ ULN en el grupo de OPDIVO más ipilimumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

CHECKMATE-9ER

La seguridad de OPDIVO con cabozantinib fue evaluada en el CHECKMATE-9ER, un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con RCC avanzado sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg durante 30 minutos cada 2 semanas con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez al día (n=320) o sunitinib 50 mg al día, administrado por vía oral durante 4 semanas de tratamiento seguidas por 2 semanas sin tratamiento (n=320) [véase Estudios Clínicos]. Cabozantinib podía interrumpirse o reducirse a 20 mg por día o 20 mg día por medio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14 meses (rango: 0.2 a 27 meses) en pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib. En este ensayo, el 82% de los pacientes en el brazo de OPDIVO y cabozantinib estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 60% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de un año.

Se presentaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes (\geq 2%) fueron diarrea, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar, infección del tracto urinario e hiponatremia.

Se presentaron perforaciones intestinales mortales en 3 (0.9%) pacientes.

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación de OPDIVO o cabozantinib en el 20% de los pacientes: 7% con OPDIVO solamente, 8% con cabozantinib solamente y 6% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo. Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción o reducción de dosis de OPDIVO o cabozantinib en el 83% de los pacientes: 3% con OPDIVO solamente, 46% con cabozantinib solamente y 21% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo, y 6% con ambos fármacos secuencialmente.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en \geq 20% de los pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib fueron diarrea, fatiga, hepatotoxicidad, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, erupción cutánea, hipertensión, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, náuseas, disgeusia, dolor abdominal, tos e infección del tracto respiratorio superior.

Las Tablas 23 y 24 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio en el estudio CHECKMATE-9ER.

Tabla 23: Reacciones adversas en >15% de los pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

| Reacción adversa | OPDIVO y cabozantinib (n=320) | | Sunitinib (n=320) | |
|---|----------------------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 64 | 7 | 47 | 4.4 |
| Náusea | 27 | 0.6 | 31 | 0.3 |
| Dolor abdominal ^a | 22 | 1.9 | 15 | 0.3 |
| Vómito | 17 | 1.9 | 21 | 0.3 |
| Dispepsia ^b | 15 | 0 | 22 | 0.3 |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^c | 51 | 8 | 50 | 8 |
| Hepatobiliares | | | | |
| Hepatotoxicidad ^d | 44 | 11 | 26 | 5 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | |
| Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar | 40 | 8 | 41 | 8 |
| Estomatitis ^e | 37 | 3.4 | 46 | 4.4 |
| Erupción cutánea ^f | 36 | 3.1 | 14 | 0 |
| Prurito | 19 | 0.3 | 4.4 | 0 |
| Vasculares | | | | |
| Hipertensión ^g | 36 | 13 | 39 | 14 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipotiroidismo ^h | 34 | 0.3 | 30 | 0.3 |
| Musculoesqueléticas y del tejido conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ⁱ | 33 | 3.8 | 29 | 3.1 |
| Artralgia | 18 | 0.3 | 9 | 0.3 |
| Metabolismo y nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 28 | 1.9 | 20 | 1.3 |
| Sistema nervioso | | | | |
| Disgeusia | 24 | 0 | 22 | 0 |
| Cefalea | 16 | 0 | 12 | 0.6 |
| Respiratorias, torácicas y mediastínicas | | | | |
| Tos ^j | 20 | 0.3 | 17 | 0 |
| Disfonía | 17 | 0.3 | 3.4 | 0 |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^k | 20 | 0.3 | 8 | 0.3 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

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

^b Incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye hepatotoxicidad, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamil transferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por el fármaco, aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, anomalías en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas e insuficiencia hepática.

- ^c Incluye inflamación de la mucosa, aftas y ulceraciones orales.
^f Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
^g Incluye aumento de la presión arterial y aumento de la presión arterial sistólica.
^h Incluye hipotiroidismo primario.
ⁱ Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, migraña, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.
^j Incluye tos productiva.
^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 24: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en >20% de los pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO y cabozantinib | | Sunitinib | |
|-------------------------------|-----------------------|----------------|----------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Química | | | | |
| Aumento de ALT | 79 | 9.8 | 39 | 3.5 |
| Aumento de AST | 77 | 7.9 | 57 | 2.6 |
| Hipofosfatemia | 69 | 28 | 48 | 10 |
| Hipocalcemia | 54 | 1.9 | 24 | 0.6 |
| Hipomagnesemia | 47 | 1.3 | 25 | 0.3 |
| Hiper glucemia | 44 | 3.5 | 44 | 1.7 |
| Hiponatremia | 43 | 11 | 36 | 1.2 |
| Aumento de lipasa | 41 | 14 | 38 | 1.3 |
| Aumento de amilasa | 41 | 10 | 28 | 6 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 41 | 2.8 | 37 | 1.6 |
| Aumento de creatinina | 39 | 1.3 | 42 | 0.6 |
| Hiperpotasemia | 35 | 4.7 | 27 | 1 |
| Hipoglucemia | 26 | 0.8 | 14 | 0.4 |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 42 | 6.6 | 45 | 10 |
| Trombocitopenia | 41 | 0.3 | 70 | 9.7 |
| Anemia | 37 | 2.5 | 61 | 4.8 |
| Leucopenia | 37 | 0.3 | 66 | 5.1 |
| Neutropenia | 35 | 3.2 | 67 | 12 |

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición basal de laboratorios y al menos una medición adicional disponible durante el estudio: grupo de OPDIVO y cabozantinib (rango: 170 a 317 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 173 a 311 pacientes).

Carcinoma de Células Renales Tratado Previamente CHECKMATE-025

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-025, un ensayo randomizado, de diseño abierto, en 803 pacientes con RCC avanzado que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de tratamiento anti-angiogénico recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397) [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5.5 meses (rango: 1 día a 29.6+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 3.7 meses (rango: 6 días a 25.7+ meses) en pacientes tratados con everolimus.

La tasa de mortalidad durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis fue del 4.7% en la rama de OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron OPDIVO. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con OPDIVO. El 44% de los pacientes que recibieron OPDIVO tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentes en al menos el 2% de los pacientes fueron lesión renal aguda, derrame pleural, neumonía, diarrea e hipercalcemia. Las reacciones adversas

más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda y artralgia. Las anomalías de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes incluyen aumento de creatinina, linfopenia, anemia, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina, hiponatremia, aumento de triglicéridos e hiperpotasemia. Además, entre los pacientes con TSH $< \text{ULN}$ en condición basal, una mayor proporción de pacientes experimentó una elevación emergente del tratamiento de TSH $> \text{ULN}$ en el grupo OPDIVO en comparación con el grupo de everolimus (26% y 14%, respectivamente).

Las Tablas 25 y 26 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-025.

Tabla 25: Reacciones adversas de Grado 1-4 en $>15\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO CHECKMATE-025

| Reacción adversa | OPDIVO (n=406) | | Everolimus (n=397) | |
|---|-------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Reacción adversa | 98 | 56 | 96 | 62 |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 56 | 6 | 57 | 7 |
| Pirexia | 17 | 0,7 | 20 | 0,8 |
| Respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Tos/tos productiva | 34 | 0 | 38 | 0,5 |
| Disnea/disnea de esfuerzo | 27 | 3,0 | 31 | 2,0 |
| Infección respiratoria superior ^b | 18 | 0 | 11 | 0 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Náuseas | 28 | 0,5 | 29 | 1 |
| Diarrea ^c | 25 | 2,2 | 32 | 1,8 |
| Estreñimiento | 23 | 0,5 | 18 | 0,5 |
| Vómitos | 16 | 0,5 | 16 | 0,5 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción ^d | 28 | 1,5 | 36 | 1,0 |
| Prurito/prurito generalizado | 19 | 0 | 14 | 0 |
| Metabolismo y nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 23 | 1,2 | 30 | 1,5 |
| Musculoesqueléticos y del tejido conectivo | | | | |
| Artralgia | 20 | 1,0 | 14 | 0,5 |
| Dolor de espalda | 21 | 3,4 | 16 | 2,8 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia, disminución de la actividad, fatiga y malestar.

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección de vías respiratorias superiores de origen viral (URI).

^c Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

^d Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica, eritema multiforme y eritema.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el CHECKMATE-025 fueron las siguientes:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: edema periférico/edema

Trastornos gastrointestinales: dolor/malestar abdominal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de extremidades, dolor musculoesquelético

Trastornos del sistema nerviosos: cefalea/migraña, neuropatía periférica

Investigaciones: descenso de peso

Trastornos dérmicos: Palmo-plantar eritrodisestesia

Tabla 26: Valores de laboratorio de Grado 1-4 de empeoramiento respecto del nivel basal^a en >15% de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-025

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO | | Everolimus | |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 42 | 6 | 53 | 11 |
| Anemia | 39 | 8 | 69 | 16 |
| Química | | | | |
| Aumento de creatinina | 42 | 2.0 | 45 | 1.6 |
| Aumento de AST | 33 | 2.8 | 39 | 1.6 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 32 | 2.3 | 32 | 0.8 |
| Hiponatremia | 32 | 7 | 26 | 6 |
| Hiperpotasemia | 30 | 4.0 | 20 | 2.1 |
| Hipocalcemia | 23 | 0.9 | 26 | 1.3 |
| Aumento de ALT | 22 | 3.2 | 31 | 0.8 |
| Hipercalemia | 19 | 3.2 | 6 | 0.3 |
| Lípidos | | | | |
| Aumento de triglicéridos | 32 | 1.5 | 67 | 11 |
| Aumento de colesterol | 21 | 0.3 | 55 | 1.4 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 259 a 401 pacientes) y grupo de everolimus (rango: 257 a 376 pacientes).

Linfoma de Hodgkin Clásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en 266 pacientes adultos con cHL (243 pacientes en el CHECKMATE-205 y 23 pacientes en el CHECKMATE-039) [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable.

La mediana de la edad fue de 34 años (rango: 18 a 72), el 98% de los pacientes habían recibido HSCT autólogo, ninguno había recibido HSCT alogénico, y el 74% había recibido brentuximab vedotina. La mediana del número de regímenes sistémicos previos fue 4 (rango: 2 a 15). Los pacientes recibieron una mediana de 23 dosis (ciclos) de OPDIVO (rango: 1 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 11 meses (rango: 0 a 23 meses).

Once pacientes murieron por causas no relacionadas a la progresión de la enfermedad: 3 por reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de nivolumab, 2 por infección de 8 a 9 meses después de completar nivolumab, y 6 por complicaciones del HSCT alogénico. Se produjeron reacciones adversas serias en el 26% de los pacientes. Se produjeron retrasos de la dosis por reacciones adversas en el 34% de los pacientes. OPDIVO se suspendió debido a reacciones adversas en el 7% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron neumonía, reacciones relacionadas con la infusión, pirexia, colitis o diarrea, derrame pleural, neumonitis y erupción cutánea. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$)

entre todos los pacientes fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, tos, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, náuseas y prurito.

Las Tablas 27 y 28 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-205 y el CHECKMATE-039.

Tabla 27: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con cHL - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

| Reacción Adversa ^a | OPDIVO (n=266) | |
|--|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Infecciones | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^b | 44 | 0.8 |
| Neumonía/bronconeumonía ^c | 13 | 3.8 |
| Congestión nasal | 11 | 0 |
| Generales | | |
| Fatiga ^d | 39 | 1.9 |
| Pirexia | 29 | <1 |
| Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | |
| Tos/tos productiva | 36 | 0 |
| Disnea/disnea de esfuerzo | 15 | 1.5 |
| Gastrointestinales | | |
| Diarrea ^e | 33 | 1.5 |
| Náuseas | 20 | 0 |
| Vómitos | 19 | <1 |
| Dolor abdominal ^f | 16 | <1 |
| Estreñimiento | 14 | 0.4 |
| Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo | | |
| Dolor musculoesquelético ^g | 26 | 1.1 |
| Artralgia | 16 | <1 |
| Piel y Tejido Subcutáneo | | |
| Erupción ^h | 24 | 1.5 |
| Prurito | 20 | 0 |
| Sistema Nervioso | | |
| Cefalea | 17 | <1 |
| Neuropatía periférica ⁱ | 12 | <1 |
| Lesiones, Intoxicación y Complicaciones de los Procedimientos | | |
| Reacción relacionada con la infusión | 14 | <1 |
| Endocrinos | | |
| Hipotiroidismo/tiroiditis | 12 | 0 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab, independientemente de la causalidad. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron hasta 30 días después de completado el régimen inicial de nivolumab.

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis y sinusitis.

^c Incluye neumonía bacteriana, neumonía micoplásmica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

^d Incluye astenia.

^e Incluye colitis.

^f Incluye malestar abdominal y dolor abdominal superior.

^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello y dolor de extremidades.

^h Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, y erupción descrita como macular, papular, máculopapular, prurítica, exfoliativa o acneiforme.

ⁱ Incluye hiperestesia, hipostesia, parestesia, disestesia, neuropatía motriz periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía. Estos números son específicos para eventos emergentes del tratamiento.

Información adicional sobre reacciones adversas clínicamente importantes:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune: En los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el

6.0% (16/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4.9% (13/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO (un caso de Grado 3 y doce casos de Grado 2). La mediana del tiempo hasta su presentación fue de 4.5 meses (rango: 5 días a 12 meses). Los trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y se observó la resolución en doce de ellos. Cuatro pacientes discontinuaron permanentemente OPDIVO debido a neumonitis. Ocho pacientes continuaron OPDIVO (tres después de un retraso de la dosis), de los cuales dos presentaron recurrencia de la neumonitis.

Neuropatía periférica: Se reportó neuropatía periférica emergente del tratamiento en el 12% (31/266) de todos los pacientes que recibieron OPDIVO. Veintiocho pacientes (11%) tuvieron neuropatía periférica de nuevo inicio, y 3 pacientes tuvieron empeoramiento de la neuropatía desde la condición basal. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 50 días (rango: 1 a 309 días).

Complicaciones del HSCT Alogénico tras OPDIVO:

De los 17 pacientes con cHL de los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 que se sometieron a un HSCT alogénico después del tratamiento con OPDIVO, 6 pacientes (35%) murieron por complicaciones relacionadas con el trasplante. Se produjeron cinco muertes en el contexto de GVHD severa (Grado 3 a 4) o refractaria. Se produjo GVHD hiperaguda en 2 pacientes (12%), y se reportó GVHD de Grado 3 o superior en 5 pacientes (29%). Se produjo VOD hepática en 1 paciente, que recibió HSCT alogénico acondicionado de intensidad reducida y falleció por GVHD y falla multiorgánica.

La Tabla 28 sintetiza las anomalías de laboratorio en pacientes con cHL. Las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento más frecuentes ($\geq 20\%$) incluyeron citopenias, anomalías de la función hepática y aumento de lipasa. Otros hallazgos comunes ($\geq 10\%$) incluyeron aumento de creatinina, anomalías electrolíticas y aumento de amilasa.

Tabla 28: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO ^a (n=266) | |
|-------------------------------|--|---|
| | Todos los Grados (n _{total}) ^b | Grados 3-4 (n _{total}) ^b |
| Hematología | | |
| Leucopenia | 38 | 4.5 |
| Neutropenia | 37 | 5 |
| Trombocitopenia | 37 | 3.0 |
| Linfopenia | 32 | 11 |
| Anemia | 26 | 2.6 |
| Química^c | | |
| Aumento de AST | 33 | 2.6 |
| Aumento de ALT | 31 | 3.4 |
| Aumento de lipasa | 22 | 9 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 20 | 1.5 |
| Hiponatremia | 20 | 1.1 |
| Hipopotasemia | 16 | 1.9 |
| Aumento de creatinina | 16 | <1 |
| Hipocalcemia | 15 | <1 |
| Hiperpotasemia | 15 | 1.5 |
| Hipomagnesemia | 14 | <1 |
| Aumento de amilasa | 13 | 1.5 |
| Aumento de bilirrubina | 11 | 1.5 |

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio; rango: 203 a 266 pacientes.

^b Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron dentro de los 30 días de completado el régimen inicial de nivolumab.

^c Además, en la población de seguridad, se reportó hiperglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 27 de 69 (39%) pacientes evaluables e hipoglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 11 de 69 (16%).

Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-141, un ensayo randomizado, con control activo, abierto, multicéntrico, en pacientes con SCCHN recurrente o metastásico y progresión durante o dentro de los 6 meses después de haber recibido una terapia previa basada en platino [véase Estudios Clínicos].

El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, o carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas de histología primaria desconocida, de glándulas salivales o de histologías no escamosas (por ejemplo, melanoma de mucosa). Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=236) o un agente a elección del investigador de cetuximab (dosis inicial intravenosa de 400 mg/m², seguida por 250 mg/m² semanalmente), o metotrexato (40 a 60 mg/m² por vía intravenosa semanalmente), o docetaxel (30 a 40 mg/m² por vía intravenosa semanalmente). La mediana de la duración de la exposición a nivolumab fue de 1.9 meses (rango: 1 día a 16.1+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 18% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses y el 2.5% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

La mediana de la edad de todos los pacientes randomizados fue de 60 años (rango: 28 a 83); el 28% de los pacientes del grupo de OPDIVO tenían ≥ 65 años de edad, y el 37% del grupo comparador tenían ≥ 65 años de edad; el 83% eran de sexo masculino, y el 83% blancos, el 12% asiáticos y el 4% negros. El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (20%) o 1 (78%); el 45% de los pacientes recibieron una sola línea de terapia sistémica

250

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

previa, mientras que el 55% restante de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas, y el 90% recibió radioterapia previa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado en el 14% de los pacientes y fue demorado en el 24% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio ocurridas en pacientes con SCCHN generalmente fueron similares a las ocurridas en pacientes con melanoma y NSCLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, disnea, insuficiencia respiratoria, infección de las vías respiratorias y septicemia. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en $>10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea.

Las anormalidades de laboratorio más comunes ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron aumento de fosfatasa alcalina, aumento de amilasa, hipercalcemia, hiperpotasemia y aumento de TSH.

Carcinoma Urotelial

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

La seguridad de OPDIVO se evaluó en el CHECKMATE-274, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de OPDIVO adyuvante versus placebo en pacientes adultos que se sometieron a resección radical del UC originado en la vejiga o el tracto urinario superior (pelvis renal o uréter) y presentaron alto riesgo de recurrencia [véase Estudios Clínicos (14.8)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=351) o placebo (n=348) hasta la recurrencia o toxicidad inaceptable durante un máximo de 1 año. La mediana de duración del tratamiento con OPDIVO fue de 8.8 meses (rango: 0 a 12.5).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes tratados con OPDIVO. La reacción adversa seria más frecuente notificada en $\geq 2\%$ de los pacientes fue la infección del tracto urinario. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1% de los pacientes, que incluyeron eventos de neumonitis (0.6%). OPDIVO se discontinuó por reacciones adversas en el 18% de los pacientes. OPDIVO se retrasó por reacciones adversas en el 33% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron erupción cutánea, fatiga, diarrea, prurito, dolor musculoesquelético e infección del tracto urinario.

Las Tablas 29 y 30 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ensayo CHECKMATE-274.

Tabla 29: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-274

| Reacción adversa | OPDIVO (n=351) | | Placebo (n=348) | |
|---|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción dérmica ^a | 36 | 1.7 | 19 | 0.3 |
| Prurito | 30 | 0 | 16 | 0 |
| Generales | | | | |
| Fatiga / astenia | 36 | 1.1 | 32 | 0.3 |
| Pirexia | 10 | 0.3 | 10 | 0.3 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea ^b | 30 | 2.8 | 27 | 1.7 |
| Náusea | 16 | 0.6 | 13 | 0 |
| Dolor abdominal ^c | 15 | 0.9 | 15 | 0.6 |
| Constipación | 13 | 0.3 | 15 | 0.3 |
| Musculoesqueléticas y del tejido conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^d | 28 | 0.6 | 24 | 0.9 |
| Artralgia | 11 | 0.3 | 13 | 0 |
| Infecciones | | | | |
| Infección del tracto urinario ^e | 22 | 6 | 23 | 9 |
| Infección del tracto respiratorio superior ^f | 16 | 0.3 | 16 | 0.6 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipertiroidismo | 11 | 0 | 1.1 | 0 |
| Hipotiroidismo | 11 | 0 | 2.3 | 0 |
| Trastornos renales y urinarios | | | | |
| Falla renal ^g | 17 | 1.7 | 16 | 0.9 |
| Respiratorias, torácicas y mediastínicas | | | | |
| Tos ^h | 14 | 0 | 11 | 0 |
| Disnea ⁱ | 11 | 0.3 | 6 | 0.3 |
| Metabolismo y nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 13 | 0.9 | 7 | 0.3 |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| Mareos ^j | 11 | 0.3 | 9 | 0 |
| Hepatobiliares | | | | |
| Hepatitis ^k | 11 | 4 | 8 | 0.6 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

a Incluye acné, ampollas, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis contacto, eccema, eccema asteatótico, eccema numular, eritema, eritema multiforme, liquen escleroso, queratosis liquenoide, penfigoide, reacción de fotosensibilidad, trastorno de pigmentación, psoriasis, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, rosácea, exfoliación cutánea, lesión cutánea, reacción cutánea, erupción cutánea tóxica y urticaria.

b Incluye colitis, colitis microscópica, diarrea, duodenitis, enteritis y enterocolitis inmunomediada.

c Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, y dolor abdominal superior e inferior.

d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor de hueso, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, migraña, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor de columna.

e Incluye cistitis, infección del tracto urinario por *escherichia*, pielonefritis, pielonefritis aguda, pielonefritis crónica, uretritis, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección estafilocócica del tracto urinario y urosepsis.

f Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

g Incluye lesión renal aguda, nefritis autoinmune, aumento de creatinina en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, nefritis inmunomediada, nefritis, insuficiencia renal y deterioro renal.

h Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

i Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

j Incluye mareos, mareos posturales y vértigo.

k Incluye aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, colangitis, daño hepático inducido por fármacos, insuficiencia hepática, función hepática anormal

Tabla 30: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-274

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO (n=351) | | Placebo (n=348) | |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Química | | | | |
| Aumento de creatinina | 36 | 1.7 | 36 | 2.6 |
| Aumento de amilasa | 34 | 8 | 23 | 3.2 |
| Aumento de lipasa | 33 | 12 | 31 | 10 |
| Hiperpotasemia | 32 | 5 | 30 | 6 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 24 | 2.3 | 15 | 0.6 |
| Aumento de AST | 24 | 3.5 | 16 | 0.9 |
| Aumento de ALT | 23 | 2.9 | 15 | 0.6 |
| Hiponatremia | 22 | 4.1 | 17 | 1.8 |
| Hipocalcemia | 17 | 1.2 | 11 | 0.9 |
| Hipomagnesemia | 16 | 0 | 9 | 0 |
| Hipercalcemia | 12 | 0.3 | 8 | 0.3 |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 33 | 2.9 | 27 | 1.5 |
| Anemia | 30 | 1.4 | 28 | 0.9 |
| Neutropenia | 11 | 0.6 | 10 | 0.3 |

a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio en condición basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 322 a 348 pacientes) y grupo de placebo (rango: 312 a 341 pacientes).

Cáncer Colorrectal Metastásico MSI-H o dMMR

La seguridad de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-142, un ensayo multicéntrico, no randomizado, de múltiples cohortes paralelas, abierto [véase Estudios Clínicos]. En el CHECKMATE-142, 74 pacientes con mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable, y 119 pacientes con mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, luego OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

En la cohorte de OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 13% de los pacientes, y demorado en el 45% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron colitis/diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos.

Las Tablas 31 y 32 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-142. En función del diseño del CHECKMATE-142, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 31: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes – CHECKMATE-142

| Reacción Adversa | OPDIVO (n=74) | | OPDIVO más Ipilimumab (n=119) | |
|---|----------------------|----------------|-------------------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 54 | 5 | 49 | 6 |
| Pirexia | 24 | 0 | 36 | 0 |
| Edema ^b | 12 | 0 | 7 | 0 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 43 | 2.7 | 45 | 3.4 |
| Dolor abdominal ^c | 34 | 2.7 | 30 | 5 |
| Náuseas | 34 | 1.4 | 26 | 0.8 |
| Vómitos | 28 | 4.1 | 20 | 1.7 |
| Constipación | 20 | 0 | 15 | 0 |
| Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^d | 28 | 1.4 | 36 | 3.4 |
| Artralgia | 19 | 0 | 14 | 0.8 |
| Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | |
| Tos | 26 | 0 | 19 | 0.8 |
| Disnea | 8 | 1 | 13 | 1.7 |
| Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción ^e | 23 | 1.4 | 25 | 4.2 |
| Prurito | 19 | 0 | 28 | 1.7 |
| Piel seca | 7 | 0 | 11 | 0 |
| Infecciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^f | 20 | 0 | 9 | 0 |
| Endocrinos | | | | |
| Hiperglucemia | 19 | 2.7 | 6 | 1 |
| Hipotiroidismo | 5 | 0 | 14 | 0.8 |
| Hipertiroidismo | 4 | 0 | 12 | 0 |
| Sistema Nervioso | | | | |
| Cefalea | 16 | 0 | 17 | 1.7 |
| Mareos | 14 | 0 | 11 | 0 |
| Metabolismo y Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 14 | 1.4 | 20 | 1.7 |
| Trastornos psiquiátricos | | | | |
| Insomnio | 9 | 0 | 13 | 0.8 |
| Investigaciones | | | | |
| Descenso de peso | 8 | 0 | 10 | 0 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

^d Incluye dolor de espalda, dolor en extremidades, mialgia, dolor de cuello y dolor óseo.

^e Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, y erupción descrita como máculopapular, eritematosa y generalizada.

^f Incluye nasofaringitis y rinitis.

Reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%).

Tabla 32: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-142

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO (n=74) | | OPDIVO más Ipilimumab (n=119) | |
|-------------------------------|----------------------|----------------|-------------------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Anemia | 50 | 7 | 42 | 9 |
| Linfopenia | 36 | 7 | 25 | 6 |
| Neutropenia | 20 | 4.3 | 18 | 0 |
| Trombocitopenia | 16 | 1.4 | 26 | 0.9 |
| Química | | | | |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 37 | 2.8 | 28 | 5 |
| Aumento de lipasa | 33 | 19 | 39 | 12 |
| Aumento de ALT | 32 | 2.8 | 33 | 12 |
| Aumento de AST | 31 | 1.4 | 40 | 12 |
| Hiponatremia | 27 | 4.3 | 26 | 5 |
| Hipocalcemia | 19 | 0 | 16 | 0 |
| Hipomagnesemia | 17 | 0 | 18 | 0 |
| Aumento de amilasa | 16 | 4.8 | 36 | 3.4 |
| Aumento de bilirrubina | 14 | 4.2 | 21 | 5 |
| Hipopotasemia | 14 | 0 | 15 | 1.8 |
| Aumento de creatinina | 12 | 0 | 25 | 3.6 |
| Hiperpotasemia | 11 | 0 | 23 | 0.9 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio. El número de pacientes evaluables oscila entre 62 y 71 para la cohorte de OPDIVO, y entre 87 y 114 para la cohorte de OPDIVO más ipilimumab.

Carcinoma Hepatocelular

La seguridad de OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas como monoterapia se evaluó en un subgrupo de 154 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Estos pacientes se enrolaron en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040, un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes debían tener un nivel de AST y ALT $\leq 5 \times$ ULN y un nivel de bilirrubina total < 3 mg/dL. La mediana de la duración de exposición a OPDIVO fue de 5 meses (rango: de 0 a 22+ meses). Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron pirexia, ascitis, dolor de espalda, deterioro general de la salud física, dolor abdominal, neumonía y anemia.

El perfil de toxicidad observado en estos pacientes con HCC avanzado fue generalmente similar al observado en pacientes con otros tipos de cáncer, a excepción de una mayor incidencia de elevaciones en las transaminasas y los niveles de bilirrubina. El tratamiento con OPDIVO dio como resultado elevación de AST emergente del tratamiento de Grado 3 ó 4 en 27 pacientes (18%), ALT de Grado 3 ó 4 en 16 pacientes (11%), y bilirrubina de Grado 3 ó 4 en 11 pacientes (7%). Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune que requirió corticosteroides sistémicos en 8 pacientes (5%).

La seguridad de OPDIVO 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg se evaluó en un subgrupo que comprendía a 49 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A enrolados en la Cohorte 4 del ensayo CHECKMATE-040 que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. OPDIVO e ipilimumab se administraron cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de OPDIVO 240 mg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Durante el período de

255

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

combinación de OPDIVO e ipilimumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las 4 dosis planificadas de OPDIVO e ipilimumab. Durante todo el periodo de tratamiento, la mediana de la duración de exposición a OPDIVO fue de 5.1 meses (rango: de 0 a 35+ meses) y a ipilimumab fue de 2.1 meses (rango: de 0 a 4.5 meses). El 47% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 35% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 29% de los pacientes y demorado en el 65% de los pacientes por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (reportadas en $\geq 4\%$ de los pacientes) fueron pirexia, diarrea, anemia, aumento de AST, insuficiencia adrenal, ascitis, hemorragia de várices esofágicas, hiponatremia, aumento de bilirrubina en sangre y neumonitis.

Las Tablas 33 y 34 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-040. En función del diseño del estudio, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 33: Reacciones Adversas Ocurridas en ≥10% de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

| Reacción Adversa | OPDIVO e Ipilimumab (n=49) | | OPDIVO (n=154) | |
|--|-------------------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea | 53 | 8 | 26 | 0.6 |
| Prurito | 53 | 4 | 27 | 0.6 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético | 41 | 2 | 36 | 1.9 |
| Artralgia | 10 | 0 | 8 | 0.6 |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 39 | 4 | 27 | 1.3 |
| Dolor abdominal | 22 | 6 | 34 | 3.9 |
| Náuseas | 20 | 0 | 16 | 0 |
| Ascitis | 14 | 6 | 9 | 2.6 |
| Constipación | 14 | 0 | 16 | 0 |
| Boca seca | 12 | 0 | 9 | 0 |
| Dispepsia | 12 | 2 | 8 | 0 |
| Vómitos | 12 | 2 | 14 | 0 |
| Estomatitis | 10 | 0 | 7 | 0 |
| Distensión abdominal | 8 | 0 | 11 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | |
| Tos | 37 | 0 | 23 | 0 |
| Disnea | 14 | 0 | 13 | 1.9 |
| Neumonitis | 10 | 2 | 1.3 | 0.6 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 35 | 2 | 22 | 1.3 |
| Trastornos Generales | | | | |
| Fatiga | 27 | 2 | 38 | 3.2 |
| Pirexia | 27 | 0 | 18 | 0.6 |
| Malestar | 18 | 2 | 6.5 | 0 |
| Edema | 16 | 2 | 12 | 0 |
| Enfermedad tipo influenza | 14 | 0 | 9 | 0 |
| Escalofríos | 10 | 0 | 3.9 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | |
| Cefalea | 22 | 0 | 11 | 0.6 |
| Mareos | 20 | 0 | 9 | 0 |
| Trastornos Endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo | 20 | 0 | 4.5 | 0 |
| Insuficiencia adrenal | 18 | 4 | 0.6 | 0 |
| Investigaciones | | | | |
| Disminución de peso | 20 | 0 | 7 | 0 |
| Trastornos Psiquiátricos | | | | |
| Insomnio | 18 | 0 | 10 | 0 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | | |
| Anemia | 10 | 4 | 19 | 2.6 |
| Infecciones | | | | |
| Influenza | 10 | 2 | 1.9 | 0 |

Tabla 33: Reacciones Adversas Ocurridas en ≥10% de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

| Reacción Adversa | OPDIVO e Ipilimumab (n=49) | | OPDIVO (n=154) | |
|--|-------------------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Infección del tracto respiratorio superior | 6 | 0 | 12 | 0 |
| Trastornos Vasculares | | | | |
| Hipotensión | 10 | 0 | 0.6 | 0 |

Las reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron hiperglucemia (8%), colitis (4%) y aumento de creatina fosfocinasa en sangre (2%).

Tabla 34: Anormalidades de Laboratorio Que Empeoraron Desde la Condición Basal en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO como Monoterapia en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO e Ipilimumab (n=47) | | OPDIVO* | |
|-------------------------------|----------------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 53 | 13 | 59 | 15 |
| Anemia | 43 | 4.3 | 49 | 4.6 |
| Neutropenia | 43 | 9 | 19 | 1.3 |
| Leucopenia | 40 | 2.1 | 26 | 3.3 |
| Trombocitopenia | 34 | 4.3 | 36 | 7 |
| Química | | | | |
| Aumento de AST | 66 | 40 | 58 | 18 |
| Aumento de ALT | 66 | 21 | 48 | 11 |
| Aumento de bilirrubina | 55 | 11 | 36 | 7 |
| Aumento de lipasa | 51 | 26 | 37 | 14 |
| Hiponatremia | 49 | 32 | 40 | 11 |
| Hipocalcemia | 47 | 0 | 28 | 0 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 40 | 4.3 | 44 | 7 |
| Aumento de amilasa | 38 | 15 | 31 | 6 |
| Hipopotasemia | 26 | 2.1 | 12 | 0.7 |
| Hiperpotasemia | 23 | 4.3 | 20 | 2.6 |
| Aumento de creatinina | 21 | 0 | 17 | 1.3 |
| Hipomagnesemia | 11 | 0 | 13 | 0 |

* El denominador usado para calcular la tasa varió de 140 a 152 en función del número de pacientes con un valor basal y al menos un valor luego del tratamiento.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo rebrote virológico en 4 de 28 (14%) pacientes y en 2 de 4 (50%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo rebrote virológico en 5 de 47 (11%) pacientes y en 1 de 32 (3%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. El rebrote virológico del VHB se definió como un aumento de al menos 1 log en el ADN del VHB para aquellos pacientes con ADN del VHB detectable en condición basal. El rebrote virológico del VHC se definió como un aumento de 1 log en el ARN del VHC respecto de la condición basal.

Cáncer Esofágico

Tratamiento Adyuvante del Cáncer Esofágico o de la Unión Gastroesofágica Resecado
La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-577, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, en 792 pacientes tratados con cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica completamente resecado (márgenes negativos) que tenían enfermedad patológica residual luego de la quimiorradioterapia (CRT) [véase *Estudios Clínicos*]. El ensayo excluyó a pacientes que no recibieron CRT concurrente antes de la cirugía, que tenían enfermedad resecable en estadio IV, enfermedad autoinmune o cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas por 16 semanas, seguido de 480 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas comenzando en la Semana 17. Los pacientes fueron tratados hasta la recurrencia de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un plazo total de 1 año. La mediana de la duración de la exposición fue de 10.1 meses (rango: <0.1 a 14 meses) en los pacientes tratados con OPDIVO y de 9 meses (rango: <0.1 a 15 meses) en los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que recibieron

258

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

OPDIVO, el 61% estuvieron expuestos durante >6 meses, y el 54% estuvieron expuestos durante >9 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 33% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Una reacción adversa seria reportada en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fue la neumonitis. Se produjo una reacción adversa mortal de infarto de miocardio en un paciente que recibió OPDIVO.

OPDIVO fue discontinuado en el 12% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 35 y 36 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-577.

Tabla 35: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO - CHECKMATE-577

| Reacción Adversa | OPDIVO (n=532) | | Placebo (n=260) | |
|---|-------------------------|----------------|-------------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Reacciones Adversas | 96 | 34 | 93 | 32 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 29 | 0.9 | 29 | 0.8 |
| Náuseas | 23 | 0.8 | 21 | 0 |
| Dolor abdominal ^a | 17 | 0.8 | 20 | 1.5 |
| Vómitos | 15 | 0.6 | 16 | 1.2 |
| Disfagia | 13 | 0.8 | 17 | 3.5 |
| Dispepsia ^b | 12 | 0.2 | 16 | 0.4 |
| Constipación | 11 | 0 | 12 | 0 |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^c | 34 | 1.3 | 29 | 1.5 |
| Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas | | | | |
| Tos ^d | 20 | 0.2 | 21 | 0.4 |
| Disnea ^e | 12 | 0.8 | 12 | 0.4 |
| Dérmicas y del Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea ^f | 21 | 0.9 | 10 | 0.4 |
| Prurito | 13 | 0.4 | 6 | 0 |
| Investigaciones | | | | |
| Disminución de peso | 13 | 0.4 | 9 | 0 |
| Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^g | 21 | 0.6 | 20 | 0.8 |
| Artralgia | 10 | 0.2 | 8 | 0 |
| Metabolismo y Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 15 | 0.9 | 10 | 0.8 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipotiroidismo | 11 | 0 | 1.5 | 0 |

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

^b Incluye reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye tos productiva.

^e Incluye disnea de esfuerzo.

^f Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica.

^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, mialgia intercostal, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor espinal.

Tabla 36: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a
Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-577

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO (n=532) | | Placebo (n=260) | |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Química | | | | |
| Aumento de AST | 27 | 2.1 | 22 | 0.8 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 25 | 0.8 | 18 | 0.8 |
| Aumento de albúmina | 21 | 0.2 | 18 | 0 |
| Aumento de ALT | 20 | 1.9 | 16 | 1.2 |
| Aumento de amilasa | 20 | 3.9 | 13 | 1.3 |
| Hiponatremia | 19 | 1.7 | 12 | 1.2 |
| Hiperpotasemia | 17 | 0.8 | 15 | 1.6 |
| Hipopotasemia | 12 | 1 | 11 | 1.2 |
| Aumento de transaminasas ^b | 11 | 1.5 | 6 | 1.2 |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 44 | 17 | 35 | 12 |
| Anemia | 27 | 0.8 | 21 | 0.4 |
| Neutropenia | 24 | 1.5 | 23 | 0.4 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 163 a 526 pacientes) y grupo de placebo (rango: 86 a 256 pacientes).

^b Incluye aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa.

Carcinoma de Células Escamosas de Esófago

La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-648, un ensayo aleatorizado, con control activo, multicéntrico, abierto, en pacientes con CCEE irsecable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg los días 1 y 15, 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).
- OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.
- 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Entre los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia, la mediana de duración de tratamiento fue de 5.7 meses (rango: 0.1 a 30.6 meses). Entre los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab, la mediana de duración de tratamiento fue de 2.8 meses (rango: 0 a 24 meses).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 62% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia, y en el 69% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia fueron neumonía (11%), disfagia (7%), estenosis esofágica (2.9%), insuficiencia renal aguda (2.9%) y pirexia (2.3%). Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron neumonía (10%), pirexia (4.3%), neumonitis (4%), neumonía por aspiración (3.7%), disfagia (3.7%), función hepática anormal (2.5%) y deshidratación (2.5%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis, neumatosis intestinal, neumonía e insuficiencia renal aguda, y en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab; estas incluyeron neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo.

OPDIVO y/o la quimioterapia se discontinuaron en el 39% de los pacientes y se retrasaron en el 71% de los pacientes debido a una reacción adversa. OPDIVO y/o ipilimumab se discontinuaron en el 23% de los pacientes y se retrasaron en el 46% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron náuseas, disminución del apetito, fatiga, constipación, estomatitis, diarrea y vómitos. Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab fueron sarpullido, fatiga, pirexia, náuseas, diarrea y constipación.

Las Tablas 37 y 38 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-648.

Tabla 1: Reacciones adversas en ≥10% de los pacientes - CHECKMATE-648

| Reacción adversa | OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310) | | OPDIVO e ipilimumab (n=322) | | Cisplatino y 5-FU (n=304) | |
|--|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Gastrointestinales | | | | | | |
| Náuseas | 65 | 4.2 | 22 | 0.6 | 56 | 2.6 |
| Constipación | 44 | 1.0 | 20 | 0.3 | 43 | 1.0 |
| Estomatitis ^a | 44 | 9 | 11 | 0.6 | 35 | 3.0 |
| Diarrea | 29 | 2.9 | 22 | 1.9 | 20 | 2.0 |
| Vómitos | 23 | 2.3 | 15 | 1.6 | 19 | 3.0 |
| Disfagia | 14 | 7 | 12 | 5 | 12 | 4.9 |
| Dolor abdominal ^b | 13 | 1.9 | 10 | 0.9 | 11 | 0.7 |
| Metabolismo y nutrición | | | | | | |
| Disminución del apetito | 51 | 7 | 17 | 4.0 | 50 | 6 |
| Generales | | | | | | |
| Fatiga ^c | 47 | 3.5 | 28 | 2.5 | 41 | 4.9 |
| Pirexia ^d | 19 | 0.3 | 23 | 0.9 | 12 | 0.3 |
| Edema ^e | 16 | 0 | 7 | 0 | 13 | 0 |
| Sistema nervioso | | | | | | |
| Neuropatía periférica ^f | 18 | 1.3 | 2.8 | 0 | 13 | 1.0 |
| Psiquiátricas | | | | | | |
| Insomnio | 16 | 0 | 8 | 0 | 10 | 0.3 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | | | |
| Erupción ^g | 16 | 0.6 | 31 | 3.1 | 7 | 0 |
| Prurito | 11 | 0 | 17 | 0.9 | 3.6 | 0 |
| Alopecia | 10 | 0 | | | 11 | 0 |
| Respiratorias, torácicas y mediastínicas | | | | | | |
| Tos ^h | 16 | 0.3 | 13 | 0.3 | 13 | 0.3 |
| Infecciones e infestaciones | | | | | | |
| Neumonía ⁱ | 13 | 5 | 14 | 8 | 10 | 2.6 |
| Endocrinas | | | | | | |
| Hipotiroidismo | 7 | 0 | 14 | 0 | 0.3 | 0 |
| Investigaciones | | | | | | |
| Disminución de peso | 12 | 0.6 | 12 | 1.9 | 11 | 1.0 |
| Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo | | | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^j | 11 | 0.3 | 14 | 0.6 | 8 | 0.3 |

La toxicidad se calificó según los criterios CTCAE del NCI v4.

a Incluye úlcera aftosa, ulceración de la boca e inflamación de mucosas.

b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

c Incluye astenia y malestar general.

d Incluye fiebre asociada con el tumor.

e Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

f Incluye hiperestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.

g Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

h Incluye tos productiva.

i Incluye neumonía organizada, neumonía bacteriana y neumonía por *Pseudomonas*.

j Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 2: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-648

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310) | | OPDIVO e ipilimumab (n=322) | | Cisplatino y 5-FU (n=304) | |
|-------------------------------|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | | | |
| Anemia | 81 | 21 | 52 | 7 | 66 | 14 |
| Linfopenia | 67 | 23 | 50 | 13 | 44 | 8 |
| Neutropenia | 61 | 18 | 13 | 1.3 | 48 | 13 |
| Leucopenia | 53 | 11 | | | 39 | 5 |
| Trombocitopenia | 43 | 3.3 | 12 | 1.0 | 29 | 2.8 |
| Química | | | | | | |
| Hiponatremia | 52 | 15 | 45 | 11 | 40 | 8 |
| Hipocalcemia | 43 | 3.0 | 32 | 0 | 23 | 0.7 |
| Aumento de creatinina | 41 | 2.3 | 15 | 0.7 | 31 | 0.7 |
| Hipomagnesemia | 35 | 1.7 | 15 | 0 | 25 | 1.8 |
| Hiperglucemia | 34 | 0 | 43 | 4.3 | 36 | 0.8 |
| Hiperpotasemia | 33 | 2.3 | 23 | 1.6 | 24 | 0.7 |
| Hipopotasemia | 29 | 9 | 19 | 5 | 17 | 6 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 26 | 1.3 | 31 | 3.3 | 15 | 0 |
| Aumento de AST | 23 | 3.3 | 39 | 6 | 11 | 1.4 |
| Aumento de ALT | 23 | 2.3 | 33 | 6 | 8 | 0.7 |
| Hipoglucemia | 18 | 0.4 | 15 | 1.2 | 7 | 0 |
| Hipercalcemia | 11 | 2.6 | 15 | 2.0 | 8 | 0 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO con cisplatino y 5-FU (rango: 60 a 305 pacientes), grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 59 a 307 pacientes) o grupo de cisplatino y 5-FU (rango: 56 a 283 pacientes).

Cáncer Gástrico, Cáncer de la Unión Gastroesofágica y Adenocarcinoma Esofágico

La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia se evaluó en el CHECKMATE-649, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, en pacientes con cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico avanzado o metastásico no tratado previamente [véase *Estudios Clínicos*]. El ensayo excluyó a los pacientes que eran positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o que tenían metástasis en el SNC no tratadas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir OPDIVO en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg en combinación con mFOLFOX6 (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) cada 2 semanas o mFOLFOX6 cada 2 semanas.

- **OPDIVO 360 mg en combinación con CapeOX (capecitabina y oxaliplatino) cada 3 semanas o CapeOX cada 3 semanas.**

Los pacientes fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años. La mediana de la duración de la exposición fue de 6.8 meses (rango: 0 a 33.5 meses) en los pacientes tratados con OPDIVO y quimioterapia. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO y quimioterapia, el 54% estuvo expuesto durante > 6 meses y el 28% estuvo expuesto durante > 1 año.

Se produjeron reacciones adversas mortales en 16 (2.0%) pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis (4 pacientes), neutropenia febril (2 pacientes), accidente cerebrovascular (2 pacientes), toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, choque séptico, neumonía, infección, hemorragia gastrointestinal, trombosis de vasos mesentéricos y coagulación intravascular diseminada. Se produjeron reacciones adversas serias en el 52% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia. Se discontinuó OPDIVO y/o la quimioterapia en el 44% de los pacientes, y se suspendió al menos una dosis en el 76% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron vómitos (3.7%), neumonía (3.6%), anemia (3.6%), pirexia (2.8%), diarrea (2.7%), neutropenia febril (2.6%) y neumonitis (2.4%). Las reacciones adversas más comunes notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético.

Las Tablas 39 y 40 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-649.

Tabla 39: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO y quimioterapia - CHECKMATE-649

| Reacción adversa | OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=752) | | mFOLFOX6 o CapeOX (n=767) | |
|---|---------------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Reacción adversa | 99 | 69 | 98 | 59 |
| Sistema nervioso | | | | |
| Neuropatía periférica ^a | 53 | 7 | 46 | 4.8 |
| Cefalea | 11 | 0.8 | 6 | 0.3 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Náuseas | 48 | 3.2 | 44 | 3.7 |
| Diarrea | 39 | 5 | 34 | 3.7 |
| Vómitos | 31 | 4.2 | 29 | 4.2 |
| Dolor abdominal ^b | 27 | 2.8 | 24 | 2.6 |
| Constipación | 25 | 0.6 | 21 | 0.4 |
| Estomatitis ^c | 17 | 1.8 | 13 | 0.8 |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^d | 44 | 7 | 40 | 5 |
| Pirexia ^e | 19 | 1.0 | 11 | 0.4 |
| Edema ^f | 12 | 0.5 | 8 | 0.1 |
| Metabolismo y nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 29 | 3.6 | 26 | 2.5 |
| Hipoalbuminemia ^g | 14 | 0.3 | 9 | 0.3 |
| Investigaciones | | | | |
| Disminución del peso | 17 | 1.3 | 15 | 0.7 |
| Aumento de lipasa | 14 | 7 | 8 | 3.7 |
| Aumento de amilasa | 12 | 3.1 | 5 | 0.4 |
| Musculoesqueléticas y del tejido conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^h | 20 | 1.3 | 14 | 2.0 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea ⁱ | 18 | 1.7 | 4.4 | 0.1 |
| Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar | 13 | 1.5 | 12 | 0.8 |
| Respiratorias, torácicas y mediastínicas | | | | |
| Tos ^j | 13 | 0.1 | 9 | 0 |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Infección de las vías respiratorias superiores ^k | 10 | 0.1 | 7 | 0.1 |

La toxicidad se calificó según NCI CTC/AE v4.

^a Incluye disestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica y neuropatía sensorial periférica.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^c Incluye úlcera aftosa, ulceración de boca e inflamación mucosal.

^d Incluye astenia.

^e Incluye fiebre asociada a tumor.

^f Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^g Incluye disminución de albúmina en sangre.

^h Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, migraña, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

ⁱ Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción nodular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.

^j Incluye tos productiva.

^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 40: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-649

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782) | | mFOLFOX6 o CapeOX (n=767) | |
|----------------------------|---------------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Neutropenia | 73 | 29 | 62 | 23 |
| Leucopenia | 69 | 12 | 59 | 9 |
| Trombocitopenia | 68 | 7 | 63 | 4.4 |
| Anemia | 59 | 14 | 60 | 10 |
| Linfopenia | 59 | 12 | 49 | 9 |
| Química | | | | |
| Aumento de AST | 52 | 4.6 | 47 | 1.9 |
| Hipocalcemia | 42 | 1.6 | 37 | 1.0 |
| Hiper glucemia | 41 | 3.9 | 38 | 2.7 |
| Aumento de ALT | 37 | 3.4 | 30 | 1.9 |
| Hiponatremia | 34 | 6 | 24 | 5 |
| Hipopotasemia | 27 | 7 | 24 | 4.8 |
| Hiperbilirubinemia | 24 | 2.8 | 21 | 2.0 |
| Aumento de creatinina | 15 | 1.0 | 9 | 0.5 |
| Hiperpotasemia | 14 | 1.4 | 11 | 0.7 |
| Hipoglucemia | 12 | 0.7 | 9 | 0.2 |
| Hipernatremia | 11 | 0.5 | 7.1 | 0 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 407 a 767 pacientes) o grupo de mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 405 a 735 pacientes).

Immunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el cronograma de muestreo, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra OPDIVO con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

De los 2085 pacientes que fueron tratados con OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, el 11% dio positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), y el 0.7% tuvo anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni un aumento de la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

De los pacientes con melanoma, carcinoma de células renales avanzado, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente, y mesotelioma pleural maligno que fueron tratados con OPDIVO e ipilimumab y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 26% (132/516) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 36.7% (180/491) y 25.7% (69/269) con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 38% (149/394) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg

cada 3 semanas. La incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 0.8% (4/516) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 1.4% (7/491) y 0.7% (2/269) con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 4.6% (18/394) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

De los pacientes con carcinoma hepatocelular que fueron tratados con OPDIVO e ipilimumab cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO cada 2 semanas, y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 45% (20/44) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg y del 56% (27/48) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg; la correspondiente incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 14% (6/44) y 23% (11/48), respectivamente.

De los pacientes con NSCLC que fueron tratados con OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino, y fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpo antinivolumab fue del 34% (104/308); la incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 2.6% (8/308).

No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con el desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

Experiencia Posterior a la Comercialización

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

Oculares: Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Complicaciones del tratamiento con OPDIVO luego del HSCT alogénico: GVHD aguda y crónica severa, refractaria al tratamiento

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: linfocitosis hemofagocítica (HLH) (incluidos casos mortales), anemia hemolítica autoinmune (incluidos casos mortales).

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

Resumen del Riesgo

Sobre la base de los datos recogidos en estudios con animales y su mecanismo de acción [véase *Farmacología Clínica*], OPDIVO puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría [véase

Datos]. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina G4 (IgG4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de OPDIVO probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos sobre el uso de OPDIVO en mujeres embarazadas para poder evaluar el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

El riesgo de referencia en la población general de EE.UU. de defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en Animales

Una función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg (sobre la base del AUC). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones PD-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

Mujeres en Período de Lactancia

Resumen del Riesgo

No hay datos sobre la presencia de nivolumab en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el lactante, aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento ni durante 5 meses después de la última dosis de OPDIVO.

Hombres y Mujeres en Edad Fértil

Pruebas de Embarazo

Verificar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas al momento de iniciar OPDIVO [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Anticoncepción

OPDIVO puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase *Uso en Poblaciones Específicas*]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un

método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante al menos 5 meses luego de la última dosis.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de OPDIVO en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

Uso Geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir OPDIVO como monoterapia en los ensayos CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, y CHECKMATE-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-275 (carcinoma urotelial), el 55% de los pacientes tenía 65 años de edad o más, y el 14% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio CHECKMATE-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el ATTRACTION-3 (carcinoma esofágico de células escamosas), el 53% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-577 (tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica), el 36% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 5% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes ancianos (65 años o más) y los pacientes más jóvenes.

Los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 y CHECKMATE- 141, CHECKMATE-142, y CHECKMATE-040 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir OPDIVO administrado con ipilimumab en el CHECKMATE-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

De los 550 pacientes randomizados a OPDIVO 3 mg/kg administrado junto con ipilimumab 1 mg/kg en el estudio CHECKMATE-214 (carcinoma de células renales), el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la

seguridad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En pacientes ancianos con riesgo intermedio o alto, no se informaron diferencias generales en la efectividad.

De los 49 pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en el CHECKMATE-040 (carcinoma hepatocelular), el 29% tenían entre 65 y 74 años de edad, y el 8% tenían 75 años o más. Los estudios clínicos de OPDIVO en combinación con ipilimumab no incluyeron suficiente cantidad de pacientes con carcinoma hepatocelular de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

De los 576 pacientes aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227 (NSCLC), el 48% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informó una diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad más avanzada y los más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (29%) en relación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab (18%). De los 396 pacientes en la población de eficacia primaria (PD-L1 $\geq 1\%$) aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227, el cociente de riesgo para la sobrevida global fue de 0.70 (IC del 95%: 0.55, 0.89) en los 199 pacientes de menos de 65 años en comparación con 0.91 (IC del 95%: 0.72, 1.15) en los 197 pacientes de 65 años o más [véase Estudios Clínicos].

De los 361 pacientes aleatorizados a OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas (durante 2 ciclos) en el CHECKMATE-9LA (NSCLC), el 51% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (43%) en relación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab y quimioterapia (24%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia solamente, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16% en relación con todos los pacientes que tuvieron una tasa de discontinuación del 13%. Según un análisis actualizado para la sobrevida global, de los 361 pacientes aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA, el cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.61 (IC del 95%: 0.47, 0.80) en 176 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.73 (IC del 95%: 0.56, 0.95) en los 185 pacientes de 65 años o más.

De los 303 pacientes aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con

ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab.

De los 320 pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con cabozantinib en el CHECKMATE 9ER (carcinoma de células renales), el 41% tenía 65 años o más de edad, y el 9% tenía 75 años o más de edad. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

De los 1581 pacientes aleatorizados a OPDIVO 240 mg cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas administrado en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino en el CHECKMATE-649 (GC, GEJC o EAC), el 39% tenía 65 años o más, y el 10% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

De los 303 pacientes aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab.

Sobredosis:

No se notificaron casos de sobredosis en los ensayos clínicos. En caso de sobredosis, los pacientes se deben vigilar estrechamente para signos y síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar tratamiento sintomático adecuado de forma inmediata.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto e información para prescribir.

Finalmente, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información relacionada con dosis calculadas con base en peso corporal para pacientes adultos con

peso de 40 Kg o más y con peso menor a 40 Kg para las demás indicaciones aprobadas para el producto referencia.

3.4.2.3. KEYTRUDA® 100 MG

Expediente : 20085509
Radicado : 20231201834
Fecha : 31/07/2023
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp

Composición: Pembrolizumab 100 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

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 adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.

*No se ha demostrado que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.

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 (pembrolizumab) embrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales

272

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA®.

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Cáncer Esofágico

Keytruda (pembrolizumab), 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 (pembrolizumab) 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.

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

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

Cáncer Colorrectal

Keytruda (pembrolizumab) 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) determinado por una prueba validada.

Cáncer de Cérvix

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

Carcinoma Endometrial

Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa.

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado HER2 negativo cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS \geq 1.

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 / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 062023 revisión 17-julio-2023 allegado mediante radicado 20231201834
- IPP Versión 062023 revisión 17-julio-2023 allegado mediante radicado 20231201834

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231201834 se solicita nueva indicación en “... *pacientes con NSCLC resecable en estadio II, IIIA o IIIB (T3-4N2) en combinación con quimioterapia que contiene platino como tratamiento neoadyuvante, continuando luego como monoterapia en el tratamiento adyuvante*” para Pembrolizumab mg (Keytruda®) solución inyectable 100. Así mismo, solicita modificación de dosificación/grupo etario, de reacciones adversas, inserto Versión 062023 revisión 17-julio-2023 y la información para prescribir Versión 062023 revisión 17-julio-2023.

El interesado allega como soporte el estudio KEYNOTE-671, que incluyó 797 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en etapa II, IIIA o IIIB, asignados en una proporción 1:1, en el que se comparó pembrolizumab versus placebo, en combinación con quimioterapia neoadyuvante con doble platino antes de la cirugía, seguido de

274

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pembrolizumab solo después de la cirugía (NCT03425643). Los resultados (con 4 años de seguimiento) muestran incremento en la supervivencia libre de eventos (EFS) y la supervivencia global (OS), 57.1 vs 18.4 m y 68.0 vs 56.7 m, respectivamente con HR: 0.57 IC 95% (0.47-0.69) y 0.73 (0.58 – 0.92), respectivamente; diferencias que no fueron estadísticamente significativas en el grupo de pacientes con puntuación de proporción de células tumorales (PPT) que expresan PD-L1 menor al 1%.

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o superior ocurrieron en 45% de los pacientes que recibieron pembrolizumab, en comparación con 38% en el grupo de control, consistentes con el perfil de seguridad del producto. Las evaluaciones de calidad de vida incluyeron los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y el QLQ-LC13 no mostraron diferencias significativas entre el producto de la referencia y el grupo placebo.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones con la indicación:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC)

- **Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC reseccable en estadio II, IIIA o IIIB (T3-4N2) cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, continuando luego como monoterapia en el tratamiento adyuvante.**

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica:

Solución para infusión

Nuevas Indicaciones:

Melanoma

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no reseccable o metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.

****No se ha demostrado que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.***

275

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Pembrolizumab (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 (NSCLC)

- Pembrolizumab (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.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de 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 Pembrolizumab (Keytruda®).
- **Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC resecable en estadio II, IIIA o IIIB (T3-4N2) cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, continuando luego como monoterapia en el tratamiento adyuvante.**

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC)

- Pembrolizumab (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 a 1] determinado por una prueba validada.
- Pembrolizumab (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) mayor o igual a 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)

- Pembrolizumab (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

- Pembrolizumab (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®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 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 de pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado irreseccable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS mayor o igual a 10.

Carcinoma de células renales (RCC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.
- Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con RCC con riesgo de recurrencia intermedio-alto o alto después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas, cuyas células tumorales expresan PDL-1 mayor o igual a 1%.

Cáncer Colorrectal (CRC)

- Pembrolizumab (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) determinado por una prueba validada.

Cáncer de mama triple negativo (TNBC)

- Pembrolizumab (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) mayor o igual a 10] según lo determinado por una prueba validada.
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

Cáncer de Cérvix

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 1.

Carcinoma Endometrial

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa.

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado HER-2 negativo cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS mayor o igual a 1.

Carcinoma del tracto biliar (BTC):

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma del tracto biliar (BTC) metastásico o no resecable localmente avanzado.

Nueva Dosificación / grupo etario:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA® con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1, o estado tumoral de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) evaluados usando una prueba validada (ver *Indicaciones*).

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. A los pacientes que toleraron axitinib 5 mg dos veces al día durante 2 ciclos de tratamiento consecutivos (es decir, 6 semanas) sin eventos adversos relacionados a axitinib > Grado 2 y con presión arterial bien controlada a $\leq 150/90$ mm Hg se les permitió aumentar la dosis de axitinib a 7 mg dos veces al día. Se permitió el aumento de la dosis de axitinib a 10 mg dos veces al día utilizando los mismos criterios. Axitinib podría ser interrumpido o reducido a 3 mg dos veces al día y posteriormente a 2 mg dos veces al día para controlar la toxicidad.

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

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

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

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

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante de NSCLC resecable, los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 12 semanas o hasta la progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad

inaceptable, seguido de tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia durante 39 semanas o hasta recurrencia 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.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas (ver Advertencias y Precauciones)

| 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 con axitinib, 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 |
| 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 descontinuarse 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.

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

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

281

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para obtener recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el carcinoma endometrial o RCC se muestran en la Tabla 2.

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

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

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

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

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

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

Preparación y Administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA® alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA® es una solución transparente a 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.
- 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

282

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA® también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA® hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.

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

Pacientes Pediátricos

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

Pacientes Geriátricos

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

Insuficiencia Renal

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

Insuficiencia Hepática

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

Reacciones adversas inmunomediadas

En pacientes que recibieron KEYTRUDA® han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de KEYTRUDA®, administración de corticosteroides y/o con tratamiento de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal.

283

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA® y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución gradual de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

Reiniciar KEYTRUDA® si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menor después de la disminución gradual de corticosteroides. Si ocurre otro episodio de reacción adversa grave, discontinuar KEYTRUDA® permanentemente (*ver Dosis y Administración y Reacciones Adversas*).

Neumonitis inmunomediada

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2) (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Colitis inmunomediada

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en caso de colitis que amenace la vida (Grado 4). (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Hepatitis inmunomediada

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o discontinuar KEYTRUDA® (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Nefritis inmunomediada

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA® (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de nefritis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA® en caso de nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) (Ver *Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Endocrinopatías inmunomediadas

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA®. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA® (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA® por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal moderadas (Grado 2), suspender o descontinuar KEYTRUDA® por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal graves (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4) (ver *Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA® (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA® en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA® y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o descontinuar KEYTRUDA® en caso de hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) (ver *Dosis y Administración, Reacciones Adversas y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA® en pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y

excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA® y administrar corticosteroides (ver *Dosis y Administración*).

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA®. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender KEYTRUDA® y dirigir al paciente a una atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA® (ver *Dosis y Administración*).

Otras reacciones adversas inmunomediadas

En menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010 se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, vasculitis e hipoparatiroidismo. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA® o en el uso postcomercialización se ha reportado: miocarditis y colangitis esclerosante.

En estudios clínicos o en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA®. El tratamiento con KEYTRUDA® puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA® versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad del injerto contra huésped aguda (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA®, en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA®. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA® versus el riesgo de una posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénico.

Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA® se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando KEYTRUDA® se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con RCC avanzado (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en

monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos (*ver Dosis y Administración y la información para prescribir de axitinib*).

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA® se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA® a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los estudios clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA® en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® (*ver Dosis y Administración*). Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA® con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Interacciones:

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con KEYTRUDA®. Debido a que pembrolizumab es eliminado de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA® debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA®. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA® para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas (*ver Advertencias y Precauciones*). Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando KEYTRUDA® se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

No existen datos sobre el uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab; sin embargo, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1, en modelos murinos de gestación, afecta la tolerancia al feto y resulta en un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial, con base en su mecanismo de acción, que la administración de KEYTRUDA® durante el embarazo pudiera causar daño fetal, incluyendo aumento de

las tasas de aborto o nacimiento de fetos muertos. Se sabe que la IgG4 (inmunoglobulina) humana cruza la barrera placentaria y pembrolizumab es una IgG4; por tanto, el pembrolizumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. KEYTRUDA® no se recomienda durante el embarazo, a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con KEYTRUDA® y al menos durante 4 meses después de la última dosis de KEYTRUDA®.

Madres Lactantes

Se desconoce si KEYTRUDA® es secretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se secretan en la leche humana, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar KEYTRUDA®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de KEYTRUDA® para la madre.

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 discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA®. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y Precauciones]:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC.

La Tabla 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA®

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

| Reacción Adversa | KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799 | | | | |
|------------------|--|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 2 (%) | Grado 3 (%) | Grado 4 (%) | Grado 5 (%) |
| Hipotiroidismo* | 8.5 | 6.2 | 0.1 | 0 | 0 |
| Hipertiroidismo† | 3.4 | 0.8 | 0.1 | 0 | 0 |

288

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

| | | | | | |
|---------------------------|-----|------|-----|------|-----|
| 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 Grados 1 o 2. En pacientes Con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2. En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecao tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

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

‡ En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA® como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con CHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente. En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n total = 2022), la incidencia de neumonitis (todos los grados) varió de 3.8% a 8.3%.

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

Tabla 4: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia mayor que en el brazo de Ipilimumab (Diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

| 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.

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

Tabla 5: Eventos Adversos que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes con Melanoma tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia mayor que en el brazo de Quimioterapia (Diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

| Eventos Adversos | KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178 | | Quimioterapia n=171 | |
|--|--|-----------------|------------------------|-----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4* (%) | Todos los Grados (%) | Grados 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 969 pacientes con melanoma reseado incluidos en KEYNOTE-716 y los 1019 pacientes con melanoma reseado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no reseable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes sin tratamiento previo con NSCLC que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-042. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron disnea y tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 y pacientes tratados previamente en KEYNOTE-010 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-042.

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-042)

| | KEYTRUDA® 200 mg cada 3 semanas | Quimioterapia n=615 |
|--|------------------------------------|------------------------|
| | | |

| n=636 | | | | |
|--|-----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| Evento Adverso | Todos los Grados* (%) | Grados 3-5 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-5 (%) |
| Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales | | | | |
| Disnea | 17 | 2.0 | 11 | 0.8 |
| Tos | 16 | 0.2 | 11 | 0.3 |
| Desórdenes Endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo | 12 | 0.2 | 1.5 | 0 |

*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Terapia Combinada

La tabla 7 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA®, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 7: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia mayor que en pacientes que recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino (Diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

| Eventos Adversos | KEYTRUDA® + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405 | | Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202 | |
|---|--|----------------|--|----------------|
| | Todos los Grados* (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 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

Terapia neoadyuvante y adyuvante para NSCLC resecable

Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC resecaable que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia que contenía platino, administrados como tratamiento neoadyuvante y continuando como tratamiento adyuvante de monoterapia en KEYNOTE-671, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes en otros ensayos clínicos en todos los tipos de tumores que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia.

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

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

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA® más quimioterapia (platino y 5-FU), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 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 gástrico

En pacientes con cáncer gástrico que reciben KEYTRUDA más quimioterapia (fluoropirimidina y platino), los eventos adversos ocurren en al menos el 20 % de los pacientes y con una mayor incidencia ($\geq 2\%$ de diferencia) de gravedad de Grados 3-4 en comparación con placebo más quimioterapia (fluoropirimidina y platino) fueron: anemia (12% frente a 10 %), disminución del recuento de plaquetas (7% frente a 5%).

Cáncer de Cérvix

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

Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ($\geq 2\%$ de diferencia) 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 más 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

En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia 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 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. [Ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones]

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

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

Tabla 8: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de pacientes que recibieron KEYTRUDA® con Lenvatinib y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron Sunitinib (Diferencia entre Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-581)

| Eventos Adversos | KEYTRUDA® + lenvatinib n=352 | | Sunitinib n=340 | |
|---|---------------------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados* (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 61 | 10 | 49 | 5 |
| Náusea | 36 | 2.6 | 33 | 0.6 |
| Vómito | 26 | 3.4 | 20 | 1.5 |
| Estreñimiento | 25 | 0.9 | 19 | 0 |
| Dolor abdominal | 21 | 2.0 | 8 | 0.9 |
| Trastornos Vasculares | | | | |
| Hipertensión | 55 | 28 | 41 | 19 |
| Trastornos Endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo | 47 | 1.4 | 26 | 0 |
| Trastornos del Metabolismo y Nutricionales | | | | |

| | | | | |
|--|----|-----|-----|-----|
| Disminución del apetito | 40 | 4.0 | 31 | 1.5 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales | | | | |
| Disfonía | 30 | 0 | 4.1 | 0 |
| Exámenes | | | | |
| Disminución de peso | 30 | 8 | 9 | 0.3 |
| Trastornos Renales y Urinarios | | | | |
| Proteinuria | 30 | 8 | 13 | 2.9 |
| Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción | 27 | 3.7 | 14 | 0.6 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Artralgia | 28 | 1.4 | 15 | 0.3 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | |
| Cefalea | 23 | 0.6 | 16 | 0.9 |

*Calificado por NCI CTCAE v4.03

Carcinoma Endometrial

La tabla 9 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-775.

Tabla 9: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Doxorubicina o Paclitaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-775)

| Eventos Adversos* | KEYTRUDA + lenvatinib n=406 | | Doxorrubicina o paclitaxel n=388 | |
|---|--------------------------------|----------------|-------------------------------------|---------------|
| | Todos los Grados† (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los Grados† (%) | Grado 3-4 (%) |
| Trastornos Vasculares | | | | |
| Hipertensión | 64 | 37.9 | 5.2 | 2.3 |
| Trastornos Endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo | 57 | 1.2 | 0.8 | 0 |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 54 | 8 | 20 | 2.1 |
| Náusea | 50 | 3.4 | 46 | 1.3 |
| Vómito | 37 | 2.7 | 21 | 2.3 |
| Dolor abdominal | 20 | 2.5 | 14 | 1.3 |
| Trastornos del Metabolismo y Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 45 | 8 [‡] | 21 | 0.5 |
| Análisis | | | | |
| Disminución de peso | 34 | 10 | 6 | 0.3 |
| Incremento en ALT | 21 | 4.6 | 5 | 0.8 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | |
| Fatiga | 33 | 5 | 28 | 3.1 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Artralgia | 31 | 1.7 | 8 | 0 |
| Trastornos Renales y Urinarios | | | | |
| Proteinuria | 29 | 5 | 2.8 | 0.3 |
| Infecciones | | | | |
| Infección del tracto urinario | 26 | 3.9 | 10 | 1.0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | |
| Cefalea | 25 | 0.5 | 9 | 0.3 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales | | | | |
| Disfonia | 23 | 0 | 0.5 | 0 |
| Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar | 21 | 2.7 | 0.8 | 0 |

* La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 7.6 meses (rango: 1 día a 26.8 meses). La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) en comparación con 3.4 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) para quimioterapia.

† Graduado por NCI CTCAE v4.03

‡ Se reportó un Grado 5 (0.2%).

Ocurrió discontinuación de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa (Grados 1-4) en el 30% de los pacientes, 15% KEYTRUDA y 11% ambos medicamentos. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de KEYTRUDA fueron diarrea, incremento en ALT y obstrucción intestinal (cada uno 1.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre discontinuación de lenvatinib.

Ocurrieron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en el 69% de los pacientes; se interrumpió KEYTRUDA en el 50% y ambos medicamentos fueron interrumpidos en el 31% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron diarrea (8%), incremento en ALT (3.9%), hipertensión (3.4%), incremento en AST (3.2%), disminución del apetito (2.2%), fatiga (2.2%) infección del tracto urinario (2.2%), proteinuria (2.0%), y astenia (2.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre interrupción de lenvatinib.

Cáncer de Mama Triple Negativo

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

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

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

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nabpaclitaxel, 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%).

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o

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

En el adyuvante de pacientes con RCC resecao tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

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

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

† En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n total = 2022), la incidencia de neumonitis (todos los grados) varió de 3.8% a 8.3%.

La Tabla 10 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes sin tratamiento previo con NSCLC que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-042. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron disnea y tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 y pacientes tratados previamente en KEYNOTE-010 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-042.

Tabla 10: 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 Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-042)

| Evento adverso | KEYTRUDA® 200 mg cada 3 semanas n=636 | | Quimioterapia n=615 | |
|--|--|----------------|------------------------|----------------|
| | Todos los Grados* (%) | Grados 3-5 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-5 (%) |
| Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales | | | | |
| Disnea | 17 | 2,0 | 11 | 0,8 |
| Tos | 16 | 0,2 | 11 | 0,3 |
| Desórdenes Endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo | 12 | 0,2 | 1,5 | 0 |

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Carcinoma del tracto biliar

En pacientes con BTC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (gemcitabina y cisplatino), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor incidencia ($\geq 5\%$) en comparación con placebo más quimioterapia fueron pirexia (26% frente a 20%), erupción cutánea (17% frente a 9%), prurito (15% frente a 10%) e hipotiroidismo (9% frente a 2,6%). De estos eventos adversos, los eventos de Grado 3-4 fueron pirexia (2,3% frente a 0,9%), erupción cutánea (0,6% frente a 0,4%), prurito (0,0% frente a 0,0%) e hipotiroidismo (0,2% frente a 0,0%).

Experiencia postcomercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

Trastornos del sistema Nervioso: neuritis óptica

Sobredosis:

No hay información sobre sobredosificación con KEYTRUDA®. No se ha determinado la dosis máxima tolerada de KEYTRUDA®. En estudios clínicos, los pacientes recibieron hasta 10 mg/Kg con un perfil de seguridad similar al observado en pacientes que recibieron 2 mg/Kg.

En caso de sobredosis, los pacientes deben ser vigilados estrechamente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y deben recibir tratamiento sintomático apropiado.

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

Finalmente, la Sala encuentra que para medicamentos de igual naturaleza y mecanismo de acción se está explorando la posibilidad de determinar la dosis con base en el peso

299

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

corporal, por lo anterior, recomienda solicitar al interesado presentar información relacionada con dosis calculadas con base en peso corporal para pacientes adultos con peso de 40 Kg o más y con peso menor a 40 Kg para las diferentes indicaciones aprobadas para el producto referencia.

3.4.2.4. IMFINZI® 50 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20143749
Radicado : 20231236776
Fecha : 05/09/2023
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Durvalumab 50 mg/mL

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (CPCNP)

IMFINZI® (durvalumab) en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, ECOG 0-1 cuyos tumores expresan PD-L1 $\geq 1\%$ en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

Cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP) IMFINZI® en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino

Está indicado para tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas en estadio extenso (CPCP-EE).

Cáncer de vías biliares (CVB) IMFINZI® en combinación con gemcitabina y cisplatino

Está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de vías biliares (CVB) irreseccable o metastásico.

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 / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 1-2023, de 9 de agosto de 2023, Doc ID-003822104 v12.0. allegado mediante radicado 20231236776
- IPP Versión 3-2023, de 9 de agosto de 2023, Doc ID-004465526 v9.0 allegado mediante radicado 20231236776

CONCEPTO: Revisada la solicitud del Radicado 20231236776 referente al producto IMFINZI® correspondiente al principio activo durvalumab 50 mg/mL solución concentrada para infusión, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de las siguientes nuevas indicaciones *“1. Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM): IMFINZI® en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, seguido de IMFINZI® como monoterapia después de cirugía, está indicado para el tratamiento de pacientes con CPNM resecable (tumores ≥ 4 cm y/o ganglios positivos) y sin mutaciones conocidas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o reordenamientos de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK)”*.

Como soporte clínico, presenta:

Estudio NCT03800134 (AEGEAN) de fase III, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de durvalumab en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y adyuvante en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) resecable en estadios II a III. Se incluyeron aproximadamente 800 pacientes, con histología escamosa o no escamosa, que fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir durvalumab más quimioterapia (D + CTx) o placebo más quimioterapia (placebo + CTx). El tratamiento neoadyuvante consistió en 4 ciclos combinados, seguidos de cirugía y 12 ciclos de terapia adyuvante. La dosis de durvalumab fue de 1500 mg por vía intravenosa, administrada cada 3 semanas en la etapa neoadyuvante y cada 4 semanas en la etapa adyuvante. Los pacientes fueron estratificados por estadio (II vs III) y por expresión tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $<1\%$), sin excluir por esta variable.

En el análisis interino de respuesta patológica completa (pCR), con corte al 14 de enero de 2022 y una cohorte de 402 pacientes (mITT), se observó una pCR del 17.86% en el grupo D + CTx frente a 4.85% en el grupo placebo + CTx, con una diferencia absoluta del 13.03% (IC 99.9918%: 0.68–26.85) y un valor p de 0.000036. En el análisis final de pCR con 740 pacientes, los resultados se mantuvieron consistentes: 17.21% para D + CTx frente a 4.28% en el grupo placebo, con una diferencia del 12.96% (IC 95%: 8.67–17.57). En el subgrupo de pacientes con PD-L1 TC $\geq 1\%$, la tasa de pCR fue aún mayor: 21.31% en el grupo D + CTx frente a 4.82% en el grupo placebo, con una diferencia del 16.54% (IC 95%: 10.92–22.58), confirmando una mayor eficacia del tratamiento en esta población.

En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad (EFS), el análisis interino (IA1) demostró una separación clara y sostenida de las curvas Kaplan-Meier a favor del grupo D + CTx desde los 3 meses. A los 12 meses, la EFS fue del 73.4% en D + CTx frente al 64.5% en placebo + CTx, y a los 24 meses, del 63.3% frente al 52.4%, respectivamente. Esto se tradujo en una reducción del 32% en el riesgo de eventos (HR 0.68; IC 99.0101%: 0.48–0.96; p = 0.003902). En pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$, la mediana de EFS no se alcanzó en el grupo D + CTx, mientras que fue de 25.9 meses en el grupo placebo, con un HR de 0.65 (IC 95%: 0.47–0.90), lo que confirma un beneficio clínicamente relevante en este subgrupo.

Respecto a la supervivencia global, un desenlace secundario con una madurez del 22.1%, no se observaron diferencias significativas entre los grupos: la frecuencia de muertes fue de 22.1% para D + CTx y 21.9% para placebo + CTx, con un HR de 1.02 (IC 95%: 0.75–1.39), sin evidencia de tendencia a una mayor supervivencia.

En términos de calidad de vida, los valores basales del EORTC QLQ-C30 indicaron un estado de salud global de moderado a alto y un nivel funcional elevado en ambos grupos. A lo largo del tratamiento neoadyuvante, los resultados reportados por los pacientes (PRO) fueron similares en ambos brazos. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes en cada grupo mostró mejoras clínicamente significativas (≥ 10 puntos) en la calidad de vida global. Las únicas diferencias relevantes se observaron en fatiga, mayor en el grupo D + CTx (12.57 puntos vs 8.50), y en tos, con una mayor reducción en el grupo placebo (-11.60 vs -9.26 puntos).

En cuanto a la seguridad, la incidencia total de eventos adversos fue elevada pero comparable entre grupos: 96.5% en D + CTx y 94.7% en placebo + CTx. La mayoría fueron eventos no graves y de grado 1 o 2. La proporción de eventos de grado 3 o 4 fue similar (42.4% vs 43.2%), al igual que los considerados posiblemente relacionados con el tratamiento por el investigador (86.8% vs 80.7%). Sin embargo, los eventos adversos graves fueron más frecuentes en el grupo D + CTx (37.7% vs 31.4%). Entre los eventos grado ≥ 3 , las tasas fueron comparables entre grupos: neutropenia (9.7% vs 9.5%), anemia (6.5% en ambos), neumonía (2.7% vs 2.3%), mielosupresión (2% vs 0.8%), embolismo pulmonar (1.7% vs 1%), hipertensión arterial (1% vs 1.5%) y neutropenia febril (0.7% vs 1.3%).

Los eventos adversos con desenlace fatal ocurrieron en 5.7% de los pacientes en el grupo D + CTx y en 3.8% en el grupo placebo + CTx, siendo la mayoría no relacionados con el tratamiento. No obstante, el investigador consideró que 1.7% (n=7) de los fallecimientos en el grupo D + CTx y 0.5% (n=2) en el grupo placebo + CTx podrían estar relacionados con el tratamiento del estudio; 1.5% (n=6) fueron posiblemente relacionados específicamente con durvalumab. Además, el 1.5% de los pacientes en el grupo D + CTx y el 1.0% en el grupo placebo presentaron eventos fatales posiblemente relacionados con la cirugía.

La tasa de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue más alta en el grupo D + CTx (18.7% vs 9.8%), incluyendo la suspensión de durvalumab/placebo (12.0% vs 6.0%). Durante el período neoadyuvante, los eventos que llevaron a la interrupción de cualquier componente del tratamiento también fueron más frecuentes en el grupo D + CTx (13.7% vs 7.8%), así como la interrupción de ambos agentes de quimioterapia basada en platinos (6.7% vs 4.3%).

Analizada la información, la Sala encuentra que el ensayo clínico fue desarrollado tanto en etapa neoadyuvante y otra adyuvante postoperatoria, además considera que los resultados de los desenlaces subrogados de respuesta patológica completa y sobrevida libre de enfermedad evidencian datos favorables, sin cambios relevantes en la calidad de vida. Sin embargo, aun cuando la sobrevida global fue considerada como un desenlace

secundario, sus resultados a dos años no presentan diferencias estadísticamente significativas o una tendencia hacia un mayor tiempo de supervivencia.

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

1. Resultados adicionales del corte más reciente que contribuyan a disminuir la incertidumbre sobre el efecto de durvalumab en desenlaces como sobrevida global, teniendo en cuenta que el último corte de resultados fue en noviembre de 2022.

2. Datos de comparación del perfil de eficacia y seguridad con inhibidores de puntos de control inmunitario que actualmente se utilicen en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) estadio II o III.

3. Datos clínicos del perfil de eficacia y seguridad de durvalumab solamente en etapa neoadyuvante o solamente en etapa adyuvante en la patología de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) estadio II o III.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. VARIVAX® VACUNA DE VIRUS ATENUADOS VIVOS DE VARICELA

Expediente : 20087287
Radicado : 20231172149/ 20231175893
Fecha : 29/06/2023
Interesado : MERCK SHARP & DOHME CORP.

Composición: Cada dosis de 0.5mL contiene VIRUS VIVO ATENUADO DE VARICELA DE LA CEPA OKA/ MERCK: 1,350 UFC.

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: VARIVAX® está indicada para la vacunación contra la varicela en personas de 12 meses de edad y mayores.

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 Dosificación/Grupo Etario.
- Modificación de vía de administración.
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de interacciones.
- Modificación de inserto e información para prescribir versión 042023 revisado en junio del 2023

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231172149/ 20231175893 se solicita aprobación de las modificaciones dosificación/grupo etario, vía de administración, reacciones adversas y interacciones, asimismo aprobación del inserto y la información para prescribir versión 042023 revisado en junio del 2023.

El interesado solicita la aprobación de la nueva vía de administración intramuscular, adicional a la ya aprobada, subcutánea. Como soporte, allega el estudio V205C-011, realizado con el objetivo de evaluar la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de M-M-R II y VARIVAX administrados por vía intramuscular en comparación con la vía subcutánea, en 752 niños sanos de 12 a 18 meses de edad.

Los resultados mostraron que (a los 42 días post-vacunación) las tasas de seroconversión y los títulos de anticuerpos fueron similares entre los grupos intramuscular y subcutáneo para los antígenos evaluados, con un perfil de seguridad comparable y sin eventos adversos graves reportados.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado con la siguiente información:

Dosificación/ Grupo etario

- Administración subcutánea.
- Administración intramuscular.

No inyectar por vía intravenosa.

Los niños de 12 meses a 12 años deben recibir una dosis de aproximadamente 0,5 mL administrada por vía intramuscular o subcutánea. Si se administra una segunda dosis, debe haber un intervalo mínimo de 3 meses entre las dosis.

Los adolescentes y adultos de 13 años en adelante deben recibir una dosis de aproximadamente 0,5 mL administrada por vía intramuscular o subcutánea en la fecha elegida y una segunda dosis de aproximadamente 0,5mL de 4 a 8 semanas después. La cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) es el sitio preferido de inyección.

Métodos de administración

Vial de diluyente:

El diluyente y la vacuna se deben almacenar a una temperatura de 2 a 8°C (36 a 46°F).

Para reconstituir la vacuna, primero retire 0,7 mL del diluyente en la jeringa a ser usada para la reconstitución.

Inyecte todo el diluyente de la jeringa dentro del vial de vacuna liofilizada y agite suavemente para mezclar completamente. Extraiga todo el contenido en una jeringa e inyecte el volumen total (aproximadamente 0,5 mL) de la vacuna reconstituida por vía intramuscular o subcutánea, preferiblemente en la cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) o en la cara anterolateral del muslo. **SE RECOMIENDA QUE LA VACUNA SEA ADMINISTRADA INMEDIATAMENTE LA RECONSTITUCIÓN, PARA MINIMIZAR LA DESPUÉS DE LA RECONSTITUCIÓN, PARA MINIMIZAR LA PÉRDIDA DE POTENCIA.**

No congele la vacuna reconstituida.

PRECAUCIÓN: Debe usarse una jeringa estéril libre de conservantes, antisépticos y detergentes para cada inyección y/o reconstitución de VARIVAX® (Refrigerada) cada inyección y/o reconstitución de VARIVAX® porque estas sustancias pueden inactivar los virus de la vacuna.

Es importante utilizar una jeringa y aguja estéril distintas para cada paciente para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Para reconstituir la vacuna, utilice solo el diluyente suministrado, ya que está libre de conservantes u otras sustancias antivirales que podrían inactivar el virus de la vacuna.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Cuando se reconstituye, VARIVAX® (Refrigerada) es un líquido claro, de incoloro a amarillo pálido.

Vía de administración

- Subcutánea
- Intramuscular.

Reacciones adversas

Estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica. Las reacciones adversas relacionadas con la vacuna informadas durante los ensayos clínicos fueron evaluadas por los investigadores del estudio como posible, probable o definitivamente relacionadas con la vacuna y se resumen a continuación.

En los estudios clínicos, se administró subcutáneamente la vacuna de virus vivos contra la varicela (Oka/Merck) (en lo sucesivo denominada vacuna contra la varicela (Oka/Merck)) a más de 17.000 niños, adolescentes y adultos sanos. La vacuna contra la varicela (Oka/Merck) fue generalmente bien tolerada.

En un estudio doble ciego controlado con placebo entre 956 niños y adolescentes sanos, en 914 de los cuales se confirmó serológicamente que eran susceptibles a la varicela, las únicas reacciones adversas que ocurrieron en una tasa significativamente mayor en los receptores de la vacuna que en los que recibieron placebo fueron dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección y erupción tipo varicela.

Niños de 1 a 12 años Régimen de una dosis en niños

En estudios clínicos que involucraron niños sanos monitoreados hasta por 42 días después de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck), la frecuencia de fiebre, molestias en el sitio de inyección, o sarpullidos se reportaron como se muestra en la tabla 1:

Tabla 1: Fiebre, reacciones locales y eritemas (%) en Niños de 1 a 12 años durante los 0 a 42 días tras la recepción de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck).

| Reacción | N | % Reacción experimentada | Ocurrencia máxima durante los días posteriores a la vacunación |
|--|------|--------------------------|--|
| Fiebre >102,0°F (38,9°C) Oral | 8924 | 14,7% | 0 a 42 |
| Quejas en el lugar de inyección (dolor / dolor, hinchazón y / o eritema, erupción, prurito, hematoma, induración, rigidez) | 8913 | 19,3% | 0 a 2 |
| Varicela como erupción (sitio de inyección) | 8913 | 3,4% | 8 a 19 |
| Número mediano de lesiones | | 2 | |
| Varicela como erupción (generalizada) | 8913 | 3,8% | 5 a 26 |
| Número mediano de lesiones | | 5 | |

Además, los eventos adversos reportados más frecuentemente ($\geq 1\%$) se enumeran en orden decreciente de frecuencia, independientemente de la causalidad: enfermedad del tracto respiratorio superior, tos, irritabilidad, fatiga, alteración del sueño, diarrea, pérdida del apetito, vómitos, otitis, dolor de cabeza, malestar general, dolor abdominal, otra erupción, náuseas, escalofríos, linfadenopatía, mialgia, enfermedad del tracto respiratorio inferior, reacciones alérgicas (incluso erupción alérgica, urticaria), cuello rígido, artralgia, prurito.

La neumonitis se ha notificado raramente ($< 1\%$) en niños vacunados con vacuna contra varicela (Oka/Merck); no se ha establecido una relación causal.

Rara vez han ocurrido convulsiones febriles ($< 0,1\%$) en niños vacunados con la vacuna contra varicela (Oka/Merck); no se ha establecido una relación causal.

La seguridad clínica de la vacuna contra varicela (Oka/Merck) refrigerada (n = 635) se comparó con la de la formulación congelada autorizada de la vacuna contra varicela (Oka/Merck) (n = 323) durante 42 días después de la vacunación en niños de 12 a 23 meses de edad. Los perfiles de seguridad fueron comparables para las dos diferentes formulaciones. El dolor / sensibilidad / molestia y el eritema fueron las reacciones locales reportadas con más frecuencia. Los eventos adversos sistémicos más comunes (informados por $\geq 10\%$ de los sujetos, independientemente de la causalidad) reportados en orden decreciente de frecuencia fueron los siguientes: fiebre $\geq 102,0^\circ\text{F}$ ($38,9^\circ\text{C}$) oral,

infección de tracto respiratorio superior; otitis media; tos; rinorrea e irritabilidad. Seis sujetos informaron eventos adversos graves.

Régimen de Dos Dosis en niños

En un estudio clínico, 981 niños recibieron 2 dosis de la vacuna contra la varicela (Oka/Merck), con 3 meses de diferencia y fueron seguidos activamente durante 42 días después de cada dosis. El régimen de dos dosis de la vacuna contra varicela tuvo un perfil de seguridad comparable al del régimen de una dosis. La incidencia general de molestias en el sitio de inyección (principalmente eritema e inflamación) observadas en los primeros 4 días después de la vacunación fue de 25.4% posterior a la segunda dosis y 21.7% posterior a la primera dosis, mientras que la incidencia general de molestias clínicas sistémicas en el periodo de seguimiento de 42 días fue menor tras la segunda dosis (66.3%) que tras la primera dosis (85.8%).

Adolescentes y adultos de 13 años y mayores

En estudios clínicos con aproximadamente 1600 adolescentes y adultos sanos, la mayoría de los cuales recibieron dos dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck) y fueron monitoreados hasta por 42 días después de cualquier dosis, se reportaron fiebre, molestias en el sitio de inyección o erupciones en orden decreciente de frecuencia de la siguiente manera: molestias en el sitio de inyección (dolor, eritema, inflamación, erupción, prurito, pirexia, hematoma, induración, entumecimiento); fiebre oral $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ (100°F); erupción tipo varicela (generalizada, mediana de 5 lesiones); erupción tipo varicela (sitio de inyección, mediana de 2 lesiones).

Se han reportado los siguientes efectos secundarios adicionales, independientemente de la causalidad, desde la comercialización de la vacuna:

Cuerpo en general: Anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico) y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial y edema periférico; anafilaxia en individuos con o sin antecedentes alérgicos.

Trastornos oculares: Retinitis necrotizante (reportada solamente en individuos inmunocomprometidos).

Trastornos Gastrointestinales: Náuseas; vómito.

Sistema Hematológico y Linfático: Anemia aplásica; trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática (ITP, por sus siglas en Inglés para idiopathic thrombocytopenic purpura)), linfadenopatía.

Infecciones e Infestaciones: Varicela (cepa de la vacuna).

Nervioso/Psiquiátrico: Encefalitis†; accidente cerebrovascular; mielitis transversa; síndrome de Guillain-Barré; parálisis de Bell; ataxia; convulsiones febriles y no febriles; meningitis aséptica, meningitis†, mareo; parestesia; irritabilidad. síncope.

307

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Respiratorio: Faringitis; neumonía/neumonitis; infección del tracto respiratorio superior.

Piel: Síndrome de Stevens-Johnson; eritema multiforme; púrpura de Henoch-Schönlein; infecciones bacterianas secundarias de piel y tejidos blandos, incluyendo impétigo y celulitis; herpes zóster†.

† Se han reportado casos causados por varicela de tipo silvestre o cepa de varicela de la vacuna en individuos inmunocomprometidos o individuos inmunocompetentes.

En un ensayo clínico, 752 niños recibieron VARIVAX por vía intramuscular (n=374) o por vía subcutánea (n=378). Los perfiles generales de seguridad de las vías de administración intramuscular y subcutánea fueron comparables; sin embargo, menos sujetos experimentaron reacciones adversas en el lugar de la inyección en el grupo intramuscular.

Interacciones:

La vacunación debe diferirse durante al menos 5 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o de la administración de inmunoglobulina o inmunoglobulina de varicela-zóster (VZIG, por sus siglas en inglés, *varicela zoster immune globulin*).

Después de la administración de VARIVAX® (Refrigerada), no debe administrarse ninguna inmunoglobulina que incluya VZIG durante los 2 meses siguientes, a menos que su uso supere los beneficios de la vacunación.

No hay casos de Síndrome de Reye observados tras la vacunación con Varivax®.

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas después de la vacunación con VARIVAX® (Refrigerada), ya que se ha reportado síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección por varicela de tipo silvestre.

Los resultados de los estudios clínicos indican que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con M-M-R II (Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis y Rubéola), toxoides diftérico y tetánico, y vacuna contra pertussis adsorbida y vacuna combinada conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b, o vacuna combinada de Conjugado contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Conjugado de Proteínas Meningocócicas) y vacuna contra Hepatitis B (Recombinante). Si VARIVAX® (Refrigerada) no se administra concomitantemente con M-M-R II, se debe observar un intervalo de 1 mes entre las 2 vacunas de virus vivos.

Información limitada de un producto experimental que contiene la vacuna contra la varicela sugiere que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con DTaP (difteria, tétanos, pertussis acelular) y PedvaxHIB [Vacuna Conjugada contra *Haemophilus b* (Conjugado de Proteínas Meningocócicas)] utilizando sitios de inyección y jeringas separadas y con OPV (vacuna oral de polio virus).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y información para prescribir versión 042023 revisado en junio del 2023.

3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. INTRATECT® X 100 ML

Expediente : 19972378
Radicado : 20231130560 / 20241230979
Fecha : 09/09/2024
Interesado : AMAREY NOVA MEDICAL S.A.

Composición:

Cada Vial por 50 mL contiene PROTEÍNAS DE PLASMA HUMANO QUE CONTIENE NO MENOS DE 96% DE INMUNOGLOBULINAS (CONTENIDO DE INMUNOGLOBULINA A MENOR O IGUAL A 900 MCG/ML, DISTRIBUCIÓN DE LA SUBCLASE IGG: IGG1 APROX. 57%, IGG2 APROX. 37%, IGG3 APROX. 3%, IGG4 APROX. 3%) 2,50 g.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Terapia de remplazo en adultos, y niños y adolescentes (0 - 18 años) en:
Síndrome de inmunodeficiencia primaria (PID) con déficit en la producción de anticuerpos.
- Inmunodeficiencias secundarias (SID) en pacientes que sufren de infecciones severas o recurrentes, tratamiento antimicrobiano no efectivo y presentan falla de anticuerpos específicos comprobada (PSAF)* o nivel sérico de IgG < 4 g/l
* PSAF = Falla al aumentar una elevación de por lo menos 2 veces el título de anticuerpos IgG a vacunas de polisacárido y antígeno polipeptídico de neumococo.

Inmuno modulación en adultos, y niños y adolescentes (0 - 18 años) en:

- Trombocitopenia inmune primaria (ITP), en pacientes en alto riesgo de sangrado o previo a la cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki (en conjunto con ácido acetilsalicílico)
- Poli radículo neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024012335 emitido mediante Acta No. 10 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.6.3., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de actualización de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión V3_5343_184342-003_GI allegado mediante radicado 20231130560

309

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024012335 emitido mediante Acta No. 10 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.6.3., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica con fines de actualización del registro sanitario y aprobación de inserto Versión V3_5343_184342-003_GI allegado mediante Radicado 20231130560.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica con fines de actualización de registro sanitario con la siguiente información:

Composición:

Cada 100 mL contiene Proteínas de plasma humano que contiene no menos de 96% de inmunoglobulinas. (Contenido de inmunoglobulina A menor o igual a 2 mg, distribución de la subclase IGG: IGG1 aprox 57%, IGG2 aprox 37%, IGG3 aprox 3%, IGG4 aprox 3%) 5,0 g.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Terapia de remplazo en adultos, y niños y adolescentes (0 - 18 años) en:

- Síndrome de inmunodeficiencia primaria (PID) con déficit en la producción de anticuerpos.
- Inmunodeficiencias secundarias (SID) en pacientes que sufren de infecciones severas o recurrentes, tratamiento antimicrobiano no efectivo y presentan falla de anticuerpos específicos comprobada (PSAF)* o nivel sérico de IgG < 4 g/l.

* PSAF = Falla al aumentar una elevación de por lo menos 2 veces el título de anticuerpos IgG a vacunas de polisacárido y antígeno polipeptídico de neumococo.

Immunomodulación en adultos, y niños y adolescentes (0 - 18 años) en:

- Trombocitopenia inmune primaria (ITP), en pacientes en alto riesgo de sangrado o previo a la cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki (en conjunto con ácido acetilsalicílico)
- Poli radículo neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Contraindicaciones

• Hipersensibilidad a la sustancia activa (inmunoglobulinas humanas) o a cualquiera de los excipientes.

• Los pacientes con deficiencia selectiva de IgA quienes desarrollaron anticuerpos a la IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede resultar en anafilaxis.

Precauciones y advertencias

310

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Rastreabilidad

Con el fin de mejorar la rastreabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deberían registrarse de forma clara.

Precauciones de uso

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal administrando inicialmente el producto de forma lenta (0.3 ml/kg/h correspondiente a 0.005 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, en un entorno controlado del cuidado de la salud, con el fin de detectar potenciales signos adversos y garantizar que pueda administrarse el tratamiento de emergencia de forma inmediata en caso de que ocurran problemas. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

Reacción relacionada con la infusión

Ciertas reacciones adversas (por ejemplo, dolor de cabeza, rubor, escalofríos, mialgia, sibilancia, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la Sección 4.2 debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.
- En pacientes con una infección activa o inflamación crónica subyacente.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Se puede desarrollar anafilaxis en pacientes:

- con IgA no detectable quienes presentan anticuerpos anti-IgA
- quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto flujo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia severa, pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea).

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg.

En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales deberían valorarse antes de la infusión de IVIg, particularmente en pacientes que se juzga que presentan riesgo potencial incrementado para el desarrollo de insuficiencia renal aguda, y nuevamente a intervalos apropiados. En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IVIg deberían administrarse a la mínima tasa de infusión y dosis practicable. En caso de deterioro renal, debería considerarse la suspensión de IVIg.

Mientras que informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos de IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos de IVIg que no contienen estos excipientes puede ser considerado.

Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que AMS ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de Líquido cefalorraquídeo (CSF) son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Los pacientes que exhiben tales signos y síntomas deberían recibir un examen neurológico riguroso, que incluye estudios de CSF, para descartar otras causas de meningitis.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

Anemia hemolítica

Los productos de IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo, lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de glóbulos rojos (RBC) con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y, de forma rara, hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de RBC. Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Neutropenia / Leucopenia

Una disminución transitoria en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, algunas veces severa, se han reportado después del tratamiento con IVIg. Esto ocurre típicamente dentro de las siguientes horas o días después de la administración de IVIg y se resuelve espontáneamente dentro de los siguientes 7 a 14 días.

Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquiapnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan típicamente durante una transfusión o dentro de las siguientes 6 horas, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas. Por lo tanto, los receptores de IVIg deben monitorearse durante la infusión de IVIg y ésta debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere un manejo inmediato en la unidad de cuidado intensivo.

Interferencia con los ensayos de serología

Después de la administración de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede resultar en engañosos resultados positivos en los ensayos de serología.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos de glóbulos rojos, por ejemplo, el Ensayo directo de antiglobulina (DAT, ensayo de Coombs directo).

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV).

Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A (HAV) y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de HAV o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Interacciones

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un período de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto, a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de este medicamento para uso en embarazo en humanos no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y por lo tanto debería suministrarse solamente con precaución a mujeres embarazadas. Los productos de IVIg han mostrado cruzar la placenta, de manera creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre el curso del embarazo, o sobre el feto y el neonato.

Lactancia

La seguridad de este medicamento para uso en embarazo en humanos no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y por lo tanto debería suministrarse solamente con precaución a madres lactantes. Las inmunoglobulinas se excretan en la leche humana. No se anticipa ningún efecto negativo sobre los neonatos / infantes durante la lactancia.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Intratect presenta una influencia menor sobre la capacidad de conducir y operar máquinas. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas causadas por inmunoglobulinas humanas normales (en frecuencia decreciente) abarcan:

- escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómito, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, baja presión sanguínea y dolor lumbar moderado
 - reacciones hemolíticas reversibles; especialmente en aquellos pacientes con los grupos sanguíneos A, B, y AB, y (de forma rara) anemia hemolítica que requiere transfusión
 - (de forma rara) una súbita caída en la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado ninguna hipersensibilidad a la administración previa
 - (de forma rara) reacciones cutáneas transitorias (incluyendo lupus eritematoso cutáneo - frecuencia desconocida)
 - (de forma muy rara) reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, apoplejía, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda
 - casos de meningitis aséptica reversible
 - casos de incremento en el nivel de creatinina sérica y/u ocurrencia de insuficiencia renal aguda
 - casos de Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)
- En busca de información sobre seguridad con respecto a agentes transmisibles.

Lista tabulada de reacciones adversas

315

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sospecha de reacciones adversas al medicamento reportada en ensayos clínicos concluidos:

Tres estudios clínicos se han llevado a cabo con Intratect (50 g/l): dos en pacientes con Inmunodeficiencias primarias (PID) y uno en pacientes con Púrpura trombocitopénica inmune (ITP). En los dos estudios de PID en general 68 pacientes fueron tratados con Intratect (50 g/l) y evaluados en cuanto a seguridad. El período de tratamiento fue de 6 y 12 meses respectivamente. El estudio de ITP fue llevado a cabo en 24 pacientes.

Estos 92 pacientes recibieron un total de 830 infusiones de Intratect (50 g/l), donde se registró un total de 51 Reacciones adversas al medicamento (ADRs).

Con Intratect 100 g/l un estudio clínico se ha llevado a cabo en pacientes con PID. 30 pacientes fueron tratados con Intratect 100 g/l durante 3 a 6 meses y evaluados en cuanto a seguridad.

Estos 30 pacientes recibieron un total de 165 infusiones de Intratect 100 g/l, de las cuales un total de 19 infusiones (11.5 %) estaban asociadas con Reacciones adversas al medicamento (ADRs).

La mayoría de estas ADRs fue leve a moderada y auto limitante. Ninguna ADR grave fue observada durante los estudios.

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la Clasificación órgano sistema (SOC y Nivel de término preferido) de MedDRA.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia de Reacciones adversas al medicamento (ADRs) en estudios clínicos con Intratect (50 g/l), indicaciones PID e ITP (las frecuencias se calculan según las infusiones administradas (n = 830) y los pacientes tratados (n = 92) respectivamente).

| Sistema órgano clase (SOC) de MedDRA | Reacción adversa (Término preferido (PT) de MedDRA) | Frecuencia Basada en infusiones administradas (n = 830) | Frecuencia Basada en pacientes tratados (n = 92) |
|--|--|---|--|
| Trastornos del sistema sanguíneo y linfático | Hemólisis (leve) | No común | Común |
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza | Común | Muy común |
| | Disgeusia | No común | Común |
| Trastornos vasculares | Hipertensión, tromboflebitis superficial | No común | Común |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas, vómito, dolor gastrointestinal | No común | Común |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Comezón de las pápulas | No común | Común |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Pirexia | Común | Muy común |
| | Escalofríos, sentirse caliente | No común | Común |
| Investigaciones | Incremento en la temperatura corporal, ensayo de Coombs positivo (directo e indirecto) | No común | Común |

Frecuencia de Reacciones adversas al medicamento (ADRs) en un estudio clínico con Intratect 100 g/l, indicación PID (Las frecuencias se calculan por infusiones administradas (n = 165) y pacientes tratados (n = 30) respectivamente)

| Sistema órgano clase (SOC) de MedDRA | Reacción adversa (Término preferido (PT) de MedDRA) | Frecuencia Basada en infusiones administradas (n = 165) | Frecuencia Basada en pacientes tratados (n = 30) |
|--|---|---|--|
| Trastornos del sistema inmune | Reacción relacionada con la infusión | Común | Común |
| | Hipersensibilidad | No común | Común |
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza | Común | Común |
| | Disturbios sensoriales | No común | Común |
| Trastornos cardiacos | Palpitaciones | Común | Común |
| Trastornos vasculares | Hiperemia, hipertensión | No común | Común |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea, dolor abdominal | No común | Común |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Dolor de piel, sarpullido | No común | Común |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Artralgia, dolor de espalda, dolor de huesos | Común | Común |
| | Mialgia | No común | Común |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Incomodidad | Común | Muy común |
| | Fatiga, escalofríos, hipotermia | No común | No común |

Detalles de las reacciones adversas adicionales reportadas espontáneamente:
Frecuencia: No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos cardiacos: Angina pectoris
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Rigores
Trastornos del sistema inmune: shock anafiláctico, reacción alérgica
Investigaciones: Disminución en presión sanguínea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Dolor de espalda

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Disnea NOS
Trastornos vasculares: Shock
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: Leucopenia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas reportadas para Intratect están en el perfil esperado para inmunoglobulinas humanas normales.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, tipo y severidad de reacciones adversas en la población pediátrica sean iguales que en los adultos.

Reporte de reacciones adversas sospechadas

El Reporte de reacciones adversas sospechadas después de la autorización del medicamento es importante. Éste permite monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento.

A los profesionales del cuidado de la salud se les solicita reportar cualquier sospecha de reacción adversa mediante el sistema nacional de reporte.

Sobredosis

La sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e hiper viscosidad, particularmente en pacientes en riesgo, incluyendo infantes, pacientes ancianos o pacientes con impedimento renal o cardíaco.

Posología y método de administración

La terapia con IVIg debería iniciarse y monitorearse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de trastornos del sistema inmune.

Posología

La dosis y el régimen de dosis son dependientes de la indicación.

La dosis puede tener que individualizarse para cada paciente dependiendo de la respuesta clínica. La dosis basada en peso corporal puede requerir ajuste en pacientes con exceso o deficiencia de peso.

Los siguientes regímenes de dosis se suministran como una guía.

Terapia de remplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosis debería alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de por lo menos 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de 3 a 6 meses después del inicio de la terapia para que ocurra el equilibrio (niveles de IgG en estado estable). La dosis inicial recomendada es de 0.4 - 0.8 g/kg suministrados una vez, seguidos de por lo menos 0.2 g/kg suministrados cada 3 a 4 semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de IgG de 6 g/l es del orden de 0.2 - 0.8 g/kg/mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estable varía de 3 - 4 semanas.

Los niveles valle de IgG deberían medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infecciones bacterianas, puede ser necesario incrementar la dosificación y buscar niveles valle más altos.

Terapia de remplazo en inmunodeficiencias secundarias (según lo definido en la Sección 4.1) La dosis recomendada es de 0.2 - 0.4 g/kg cada tres a cuatro semanas.

Los niveles valle de IgG deberían medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección. La dosis debería ajustarse según sea necesario para alcanzar protección óptima contra las infecciones; puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente; puede considerarse una disminución de dosis cuando el paciente permanece libre de infecciones.

Inmunomodulación en:

Trombocitopenia inmune primaria

Existen dos programaciones de tratamiento alternativas:

- 0.8 - 1 g/kg suministrados en el día 1, esta dosis puede ser siguientes.

- 0.4 g/kg suministrado diariamente de 2 a 5 días.

El tratamiento puede repetirse si ocurre relapso.

Síndrome de Guillain Barré

0.4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de dosis en caso de relapso).

Enfermedad de Kawasaki

2.0 g/kg debería administrarse como una dosis única. Los pacientes deberían recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Poli neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis de inicio: 2 g/kg dividida durante 2 - 5 días consecutivos

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg dividida durante 1 - 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento debería evaluarse después de cada ciclo; si no se observa ningún efecto del tratamiento después de seis meses, el tratamiento se debería suspender.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debería sujetarse a la discreción de los médicos con base en la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. La dosificación e intervalos pueden tener que adaptarse de acuerdo al curso individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (MMN)

Dosis de inicio: 2 g/kg dividida durante 2 - 5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas. El efecto del tratamiento debería evaluarse después de cada ciclo; si no se observa ningún efecto del tratamiento después de seis meses, el tratamiento se debería suspender.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debería sujetarse a la discreción de los médicos con base en la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. La dosificación e intervalos pueden tener que adaptarse de acuerdo al curso individual de la enfermedad.

Las recomendaciones de dosificación se resumen en la siguiente tabla:

| Indicación | Dosis | Frecuencia de las infusiones |
|--|---|---|
| <u>Terapia de remplazo</u> | | |
| Síndromes de inmunodeficiencia primaria | Dosis de inicio: 0.4 - 0.8 g/kg Dosis de mantenimiento: 0.2 - 0.8 g/kg | Cada 3 - 4 semanas |
| Inmunodeficiencias secundarias (según lo definido en la Sección 4.1) | 0.2 - 0.4 g/kg | Cada 3 - 4 semanas |
| <u>Inmunomodulación:</u> | | |
| Trombocitopenia inmune primaria | 0.8 - 1 g/kg o 0.4 g/kg/día | En el día 1, posiblemente repetido una vez dentro de los 3 días siguientes por 2 - 5 días |
| Síndrome de Guillain Barré | 0.4 g/kg/día | Por 5 días |
| Enfermedad de Kawasaki | 2 g/kg | En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico |
| Poli radículo neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) | Dosis de inicio: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg | En dosis divididas durante 2 - 5 días Cada 3 semanas en dosis divididas durante 1 - 2 días |
| Neuropatía motora multifocal (MMN) | Dosis de inicio: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg | En dosis divididas durante 2 - 5 días consecutivos Cada 2 - 4 semanas o Cada 4 - 8 semanas en dosis divididas durante 2 - 5 días |

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0 - 18 años) no es diferente a aquella de adultos ya que la posología para cada indicación se suministra por peso corporal y debe ajustarse al resultado clínico de las condiciones mencionadas anteriormente.

Deterioro hepático

No hay evidencia disponible que requiera un ajuste de dosis.

Deterioro renal

Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente, ver la Sección 4.4.

Ancianos

Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente, ver la Sección 4.4.

Método de administración

Uso intravenoso.

Intratect debería infundirse de manera intravenosa a una tasa inicial de no más de 0.3 ml/kg/h durante 30 minutos. En caso de reacción adversa, debe reducirse la tasa de administración o detenerse la infusión. Si se tolera bien, la tasa de administración puede ser incrementada gradualmente hasta un máximo de 1.9 ml/kg/h.

Norma Farmacológica: 18.2.0.0. N10

Adicionalmente, la Sala encuentra que el inserto y la información para prescribir aprobados para el producto de la referencia son: inserto VERSIÓN 4 – CDS 12JUL19 y la información para prescribir: VERSIÓN 4 JUNIO DE 2023 allegados mediante Radicado 20231200819.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 06 del producto Intratect 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.

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.

3.6.2. INTRATECT® X 50 ML

Expediente : 19972381
Radicado : 20231213971 / 20241203435
Fecha : 12/08/2024
Interesado : AMAREY NOVAMEDICAL S.A.

321

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada Vial por 50 mL contiene proteínas de plasma humano que contiene no menos de 96% de inmunoglobulinas (contenido de inmunoglobulina A menor o igual a 900 mcG/mL, distribución de la subclase IGG: IGG1 APROX. 57%, IGG2 APROX. 37%, IGG3 APROX. 3%, IGG4 APROX. 3%) 2,50 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Terapia de remplazo en adultos, niños y adolescentes (0 - 18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (PID) con deterioro en la producción de anticuerpos.
- Inmunodeficiencias secundarias (SID) en pacientes que sufren de infecciones severas o recurrentes, tratamiento antimicrobiano no efectivo y presentan falla de anticuerpos específicos comprobada (PSAF)* o nivel sérico de IgG de < 4 g/l

* PSAF = Falla al montar un aumento de por lo menos 2 veces en el título de anticuerpos IgG a vacunas de polisacárido y antígeno poli peptídico de neumococo.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes (0 - 18 años) en:

- Trombocitopenia inmune primaria (ITP), en pacientes en alto riesgo de sangrado o previo a la cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki (en conjunto con ácido acetilsalicílico; ver la Sección 4.2)
- Poliradículoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024010099 emitido mediante Acta No. 10 del 2024 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto revisión 06/2023 allegado mediante radicado 20231213971
- IPP revisión 06/2023 allegado mediante radicado 20231213971

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024010099 emitido mediante Acta No. 10 del 2024 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica con fines de actualización del registro sanitario y aprobación de inserto e IPP revisión 06/2023 allegados mediante Radicado 20231213971.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica con fines de actualización de registro sanitario con la siguiente información:

322

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada Vial por 50mL contiene proteínas de plasma humano que contiene no menos de 96% de inmunoglobulinas (contenido de inmunoglobulina A menor o igual a 900 mcg/mL, distribución de la subclase IGG: IGG1 APROX. 57%, IGG2 APROX. 37%, IGG3 APROX. 3%, IGG4 APROX. 3%) 2,50 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Terapia de remplazo en adultos, y niños y adolescentes (0 - 18 años) en:

- Síndrome de inmunodeficiencia primaria (PID) con déficit en la producción de anticuerpos.
- Inmunodeficiencias secundarias (SID) en pacientes que sufren de infecciones severas o recurrentes, tratamiento antimicrobiano no efectivo y presentan falla de anticuerpos específicos comprobada (PSAF)* o nivel sérico de IgG < 4 g/l.

* PSAF = Falla al aumentar una elevación de por lo menos 2 veces el título de anticuerpos IgG a vacunas de polisacárido y antígeno polipeptídico de neumococo.

Inmunomodulación en adultos, y niños y adolescentes (0 - 18 años) en:

- Trombocitopenia inmune primaria (ITP), en pacientes en alto riesgo de sangrado o previo a la cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki (en conjunto con ácido acetilsalicílico)
- Poli radículo neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Contraindicaciones

• Hipersensibilidad a la sustancia activa (inmunoglobulinas humanas) o a cualquiera de los excipientes.

• Los pacientes con deficiencia selectiva de IgA quienes desarrollaron anticuerpos a la IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede resultar en anafilaxis.

Precauciones y advertencias

Rastreabilidad

Con el fin de mejorar la rastreabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deberían registrarse de forma clara.

Precauciones de uso

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

• No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal administrando inicialmente el producto de forma lenta (0.3 ml/kg/h correspondiente a 0.005 ml/kg/min),

- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, en un entorno controlado del cuidado de la salud, con el fin de detectar potenciales signos adversos y garantizar que pueda administrarse el tratamiento de emergencia de forma inmediata en caso de que ocurran problemas. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

Reacción relacionada con la infusión

Ciertas reacciones adversas (por ejemplo, dolor de cabeza, rubor, escalofríos, mialgia, sibilancia, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la Sección 4.2 debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.
- En pacientes con una infección activa o inflamación crónica subyacente.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Se puede desarrollar anafilaxis en pacientes:

- con IgA no detectable quienes presentan anticuerpos anti-IgA
- quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (que incluye

apoplejía), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia severa, pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea).

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg.

En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales deberían valorarse antes de la infusión de IVIg, particularmente en pacientes que se juzga que presentan riesgo potencial incrementado para el desarrollo de insuficiencia renal aguda, y nuevamente a intervalos apropiados. En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IVIg deberían administrarse a la mínima tasa de infusión y dosis practicable. En caso de deterioro renal, debería considerarse la suspensión de IVIg.

Mientras que informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos de IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos de IVIg que no contienen estos excipientes puede ser considerado.

Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que AMS ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de Líquido cefalorraquídeo (CSF) son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Los pacientes que exhiben tales signos y síntomas deberían recibir un examen neurológico riguroso, que incluye estudios de CSF, para descartar otras causas de meningitis. La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

Anemia hemolítica

Los productos de IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo, lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de glóbulos rojos (RBC) con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y, de forma rara, hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de RBC. Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Neutropenia / Leucopenia

Una disminución transitoria en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, algunas veces severa, se han reportado después del tratamiento con IVIg. Esto ocurre típicamente dentro de las siguientes horas o días después de la administración de IVIg y se resuelve espontáneamente dentro de los siguientes 7 a 14 días.

Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquiapnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan típicamente durante una transfusión o dentro de las siguientes 6 horas, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas. Por lo tanto, los receptores de IVIg deben monitorearse durante la infusión de IVIg y ésta debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere un manejo inmediato en la unidad de cuidado intensivo.

Interferencia con los ensayos de serología

Después de la administración de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede resultar en engañosos resultados positivos en los ensayos de serología.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos de glóbulos rojos, por ejemplo, el Ensayo directo de antiglobulina (DAT, ensayo de Coombs directo).

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes

infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV).

Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A (HAV) y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de HAV o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Interacciones

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un período de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto, a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de este medicamento para uso en embarazo en humanos no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y por lo tanto debería suministrarse solamente con precaución a mujeres embarazadas. Los productos de IVIg han mostrado cruzar la placenta, de manera creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre el curso del embarazo, o sobre el feto y el neonato.

Lactancia

La seguridad de este medicamento para uso en embarazo en humanos no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y por lo tanto debería suministrarse solamente con precaución a madres lactantes. Las inmunoglobulinas se excretan en la leche humana. No se anticipa ningún efecto negativo sobre los neonatos / infantes durante la lactancia.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Intratect presenta una influencia menor sobre la capacidad de conducir y operar máquinas. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas causadas por inmunoglobulinas humanas normales (en frecuencia decreciente) abarcan:

- escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómito, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, baja presión sanguínea y dolor lumbar moderado
- reacciones hemolíticas reversibles; especialmente en aquellos pacientes con los grupos sanguíneos A, B, y AB, y (de forma rara) anemia hemolítica que requiere transfusión
- (de forma rara) una súbita caída en la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado ninguna hipersensibilidad a la administración previa
- (de forma rara) reacciones cutáneas transitorias (incluyendo lupus eritematoso cutáneo - frecuencia desconocida)
- (de forma muy rara) reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, apoplejía, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda
- casos de meningitis aséptica reversible
- casos de incremento en el nivel de creatinina sérica y/u ocurrencia de insuficiencia renal aguda
- casos de Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

En busca de información sobre seguridad con respecto a agentes transmisibles.

Lista tabulada de reacciones adversas

Sospecha de reacciones adversas al medicamento reportada en ensayos clínicos concluidos:

Tres estudios clínicos se han llevado a cabo con Intratect (50 g/l): dos en pacientes con Inmunodeficiencias primarias (PID) y uno en pacientes con Púrpura trombocitopénica inmune (ITP). En los dos estudios de PID en general 68 pacientes fueron tratados con

Intratect (50 g/l) y evaluados en cuanto a seguridad. El período de tratamiento fue de 6 y 12 meses respectivamente. El estudio de ITP fue llevado a cabo en 24 pacientes. Estos 92 pacientes recibieron un total de 830 infusiones de Intratect (50 g/l), donde se registró un total de 51 Reacciones adversas al medicamento (ADRs).

Con Intratect 100 g/l un estudio clínico se ha llevado a cabo en pacientes con PID. 30 pacientes fueron tratados con Intratect 100 g/l durante 3 a 6 meses y evaluados en cuanto a seguridad.

Estos 30 pacientes recibieron un total de 165 infusiones de Intratect 100 g/l, de las cuales un total de 19 infusiones (11.5 %) estaban asociadas con Reacciones adversas al medicamento (ADRs).

La mayoría de estas ADRs fue leve a moderada y auto limitante. Ninguna ADR grave fue observada durante los estudios.

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la Clasificación órgano sistema (SOC y Nivel de término preferido) de MedDRA.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia de Reacciones adversas al medicamento (ADRs) en estudios clínicos con Intratect (50 g/l), indicaciones PID e ITP (las frecuencias se calculan según las infusiones administradas (n = 830) y los pacientes tratados (n = 92) respectivamente).

| Sistema órgano clase (SOC) de MedDRA | Reacción adversa (Término preferido (PT) de MedDRA) | Frecuencia Basada en infusiones administradas (n = 830) | Frecuencia Basada en pacientes tratados (n = 92) |
|--|--|---|--|
| Trastornos del sistema sanguíneo y linfático | Hemólisis (leve) | No común | Común |
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza | Común | Muy común |
| | Disgeusia | No común | Común |
| Trastornos vasculares | Hipertensión, tromboflebitis superficial | No común | Común |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas, vómito, dolor gastrointestinal | No común | Común |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Comezón de las pápulas | No común | Común |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Pirexia | Común | Muy común |
| | Escalofríos, sentirse caliente | No común | Común |
| Investigaciones | Incremento en la temperatura corporal, ensayo de Coombs positivo (directo e indirecto) | No común | Común |

Frecuencia de Reacciones adversas al medicamento (ADRs) en un estudio clínico con Intratect 100 g/l, indicación PID (Las frecuencias se calculan por infusiones administradas (n = 165) y pacientes tratados (n = 30) respectivamente)

329

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

| Sistema órgano clase (SOC) de MedDRA | Reacción adversa (Término preferido (PT) de MedDRA) | Frecuencia Basada en infusiones administradas (n = 165) | Frecuencia Basada en pacientes tratados (n = 30) |
|--|---|---|--|
| Trastornos del sistema inmune | Reacción relacionada con la infusión | Común | Común |
| | Hipersensibilidad | No común | Común |
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza | Común | Común |
| | Disturbios sensoriales | No común | Común |
| Trastornos cardiacos | Palpitaciones | Común | Común |
| Trastornos vasculares | Hiperemia, hipertensión | No común | Común |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea, dolor abdominal | No común | Común |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Dolor de piel, sarpullido | No común | Común |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Artralgia, dolor de espalda, dolor de huesos | Común | Común |
| | Mialgia | No común | Común |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Incomodidad | Común | Muy común |
| | Fatiga, escalofríos, hipotermia | No común | No común |

Detalles de las reacciones adversas adicionales reportadas espontáneamente:
Frecuencia: No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos cardiacos: Angina pectoris

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Rigores

Trastornos del sistema inmune: shock anafiláctico, reacción alérgica

Investigaciones: Disminución en presión sanguínea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Dolor de espalda

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Disnea NOS

Trastornos vasculares: Shock

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: Leucopenia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas reportadas para Intratect están en el perfil esperado para inmunoglobulinas humanas normales.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, tipo y severidad de reacciones adversas en la población pediátrica sean iguales que en los adultos.

Reporte de reacciones adversas sospechadas

El Reporte de reacciones adversas sospechadas después de la autorización del medicamento es importante. Éste permite monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento.

A los profesionales del cuidado de la salud se les solicita reportar cualquier sospecha de reacción adversa mediante el sistema nacional de reporte.

Sobredosis

La sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e hiper viscosidad, particularmente en pacientes en riesgo, incluyendo infantes, pacientes ancianos o pacientes con impedimento renal o cardíaco.

Posología y método de administración

La terapia con IVIg debería iniciarse y monitorearse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de trastornos del sistema inmune.

Posología

La dosis y el régimen de dosis son dependientes de la indicación.

La dosis puede tener que individualizarse para cada paciente dependiendo de la respuesta clínica. La dosis basada en peso corporal puede requerir ajuste en pacientes con exceso o deficiencia de peso.

Los siguientes regímenes de dosis se suministran como una guía.

Terapia de remplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosis debería alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de por lo menos 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de 3 a 6 meses después del inicio de la terapia para que ocurra el equilibrio (niveles de IgG en estado estable). La dosis inicial recomendada es de 0.4 - 0.8 g/kg suministrados una vez, seguidos de por lo menos 0.2 g/kg suministrados cada 3 a 4 semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de IgG de 6 g/l es del orden de 0.2 - 0.8 g/kg/mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estable varía de 3 - 4 semanas.

Los niveles valle de IgG deberían medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infecciones bacterianas, puede ser necesario incrementar la dosificación y buscar niveles valle más altos.

Terapia de remplazo en inmunodeficiencias secundarias (según lo definido en la Sección 4.1) La dosis recomendada es de 0.2 - 0.4 g/kg cada tres a cuatro semanas.

Los niveles valle de IgG deberían medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección. La dosis debería ajustarse según sea necesario para alcanzar protección óptima contra las infecciones; puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente; puede considerarse una disminución de dosis cuando el paciente permanece libre de infecciones.

Inmunomodulación en:

Trombocitopenia inmune primaria

Existen dos programaciones de tratamiento alternativas:

- 0.8 - 1 g/kg suministrados en el día 1, esta dosis puede ser siguientes.

- 0.4 g/kg suministrado diariamente de 2 a 5 días.

El tratamiento puede repetirse si ocurre relapso.

Síndrome de Guillain Barré

0.4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de dosis en caso de relapso).

Enfermedad de Kawasaki

2.0 g/kg debería administrarse como una dosis única. Los pacientes deberían recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Poli neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis de inicio: 2 g/kg dividida durante 2 - 5 días consecutivos

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg dividida durante 1 - 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento debería evaluarse después de cada ciclo; si no se observa ningún efecto del tratamiento después de seis meses, el tratamiento se debería suspender.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debería sujetarse a la discreción de los médicos con base en la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. La dosificación e intervalos pueden tener que adaptarse de acuerdo al curso individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (MMN)

Dosis de inicio: 2 g/kg dividida durante 2 - 5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento debería evaluarse después de cada ciclo; si no se observa ningún efecto del tratamiento después de seis meses, el tratamiento se debería suspender.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debería sujetarse a la discreción de los médicos con base en la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. La dosificación e intervalos pueden tener que adaptarse de acuerdo al curso individual de la enfermedad.

Las recomendaciones de dosificación se resumen en la siguiente tabla:

| Indicación | Dosis | Frecuencia de las infusiones |
|--|--|---|
| <u>Terapia de remplazo</u> | | |
| Síndromes de inmunodeficiencia primaria | Dosis de inicio: 0.4 - 0.8 g/kg Dosis de mantenimiento: 0.2 - 0.8 g/kg | Cada 3 - 4 semanas |
| Inmunodeficiencias secundarias (según lo definido en la Sección 4.1) | 0.2 - 0.4 g/kg | Cada 3 - 4 semanas |
| <u>Inmunomodulación:</u> | | |
| Trombocitopenia inmune primaria | 0.8 - 1 g/kg o 0.4 g/kg/día | En el día 1, posiblemente repetido una vez dentro de los 3 días siguientes por 2 - 5 días |
| Síndrome de Guillain Barré | 0.4 g/kg/día | Por 5 días |
| Enfermedad de Kawasaki | 2 g/kg | En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico |
| Poli radículo neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) | Dosis de inicio: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg | En dosis divididas durante 2 - 5 días Cada 3 semanas en dosis divididas durante 1 - 2 días |
| Neuropatía motora multifocal (MMN) | Dosis de inicio: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg | En dosis divididas durante 2 - 5 días consecutivos Cada 2 - 4 semanas o Cada 4 - 8 semanas en dosis divididas durante 2 - 5 días |

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0 - 18 años) no es diferente a aquella de adultos ya que la posología para cada indicación se suministra por peso corporal y debe ajustarse al resultado clínico de las condiciones mencionadas anteriormente.

Deterioro hepático

No hay evidencia disponible que requiera un ajuste de dosis.

Deterioro renal

Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente, ver la Sección 4.4.

Ancianos

Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente, ver la Sección 4.4.

Método de administración

Uso intravenoso.

Intratect debería infundirse de manera intravenosa a una tasa inicial de no más de 0.3 ml/kg/h durante 30 minutos. En caso de reacción adversa, debe reducirse la tasa de

administración o detenerse la infusión. Si se tolera bien, la tasa de administración puede ser incrementada gradualmente hasta un máximo de 1.9 ml/kg/h.

Norma Farmacológica: 18.2.0.0. N10

Adicionalmente, la Sala encuentra que el inserto y la información para prescribir aprobados para el producto de la referencia son: inserto VERSIÓN 4 – CDS 12JUL19 y la información para prescribir: VERSIÓN 4 JUNIO DE 2023 allegados mediante Radicado 20231200819.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 06 del producto Intratect 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.

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.

3.6.3. FRAGMIN 7500 UI ANTI-XA/ 0.3 ML SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19979363
Radicado : 20231237305
Fecha : 05/09/2023
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición: Cada jeringa precargada por 0.3mL contiene 7500 UI de Dalteparina Factor XA)

Forma farmacéutica: Solución para Inyección

Indicaciones:

1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar.
2. Prevención de formación de coágulos en el sistema extracorporeal durante la hemodiálisis y la hemofiltración, en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.

3. Trombopprofilaxis en conjunción con cirugía.
4. Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda.
5. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocardio sin elevación-ST, conocido también como infarto miocardio sin onda-Q).
6. El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (tromboembolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión LL-PLD_Col_CDSv11.0+12.0_08Oct2020_v2 allegado mediante radicado 20231237305
- IPP Versión LLD_Col_CDSv11.0+12.0_08Oct2020_v2 allegado mediante radicado 20231237305

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231237305 el interesado solicita para el producto Fragmin® 7500 UI ANTI-XA/ 0.3 ML solución inyectable, en jeringa precargada por 0.3mL contiene 7500 UI de Dalteparina Factor XA, aprobación de evaluación farmacológica dentro del proceso de modificaciones por cambios normativos en medicamentos biológicos y aprobación de Inserto Versión LL-PLD_Col_CDSv11.0+12.0_08Oct2020_v2., y la información para prescribir Versión LLD_Col_CDSv11.0+12.0_08Oct2020_v2 allegados mediante Radicado 20231237305.

Los datos clínicos en principio son los mismos de los procesos de registro inicial, se anexa datos de PSUR de referencia CDSs de 30 enero 2020 y 09 abril 2020, se trata de un producto que ha entregado más de 40 millones de dosis en el mundo. De acuerdo con la documentación no hay información que indique alteraciones del balance riesgo beneficio.

Analizada la información allegada la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada jeringa precargada por 0.3 mL contiene 7500 UI de Dalteparina Factor XA)

Forma farmacéutica: Solución para Inyección

Indicaciones:

1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar.
2. Prevención de formación de coágulos en el sistema extracorporal durante la hemodiálisis y la hemofiltración, en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
3. Trombopprofilaxis en conjunción con cirugía.
4. Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda.
5. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocardio sin elevación-ST, conocido también como infarto miocardio sin onda-Q).
6. El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (tromboembolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

Contraindicaciones:

La dalteparina no se debe usar en pacientes que tengan:

- Historia confirmada o sospechada de trombocitopenia inducida por heparina, mediada inmunológicamente
- Sangrado activo, clínicamente significativo (p.e. ulceración o sangrado gastrointestinal o hemorragia cerebral)
- Trastornos severos de coagulación
- Endocarditis séptica aguda o subaguda
- Lesión reciente, o procedimientos quirúrgicos, del sistema nervioso central, ojos y/u oídos
- Hipersensibilidad a la dalteparina o a otras heparinas de bajo peso molecular, heparinas o productos derivados del cerdo
- Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debe usar un tratamiento concomitante con dosis altas de dalteparina (como las necesarias para tratar una TVP, EP y enfermedad arterial coronaria inestable) en pacientes que estén recibiendo anestesia espinal o epidural, u otros procedimientos que requieran punción espinal.

No debe ser utilizada en pacientes con trombocitopenia severa o estado activo de sangrado incontrolable, excepto cuando este sea debido a coagulación intravascular diseminada. trombocitopenia, hipersensibilidad a la heparina, ni en condiciones en las cuales existe peligro potencial de hemorragia, las cuales pueden ocurrir en cualquier sitio y comprenden endocarditis bacteriana subaguda, hipertensión severa, durante e inmediatamente después de anestesia en la columna vertebral o en cirugía mayor que involucre especialmente el cerebro, la médula espinal, ojos y orejas, condiciones asociadas con tendencias potenciales de sangrado como la hemofilia, la trombocitopenia y algunas púrpuras vasculares. Lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado. Otras: Menstruación, enfermedad del hígado con

hematosis empeorada. Precauciones: Síndrome de coagulación blanca, resistencia a la heparina. Se recomienda uso exclusivo por especialistas.

Precauciones y advertencias:

Anestesia Epidural o Espinal.

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia epidural/espinal) o punción espinal, los pacientes anticoagulados o programados para anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular o heparinoides para la prevención de complicaciones tromboembólicas, corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente.

El riesgo de esos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales para administración de analgesia o por el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no-esteroides (AINEs), inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes. El riesgo también parece aumentar por punción epidural o espinal traumática o repetida. Los pacientes deben ser monitoreados frecuentemente, para detectar signos y síntomas de daño neurológico. Si se observa compromiso neurológico, es necesario un tratamiento urgente (descompresión de la columna vertebral)

La inserción o extracción del catéter epidural o espinal debe postergarse hasta 10 a 12 horas después de la administración de la dosis de dalteparina en el caso de profilaxis antitrombótica; en pacientes que reciben dosis terapéuticas más altas de dalteparina (p. ej. 100 IU/kg - 120 IU/kg cada 12 horas o 200 IU/kg una vez al día), el intervalo debe ser mínimo de 24 horas. Debe hacerse una vigilancia sistemática muy estrecha y frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de alteraciones neurológicas, p. ej. dolor de espalda, deficiencias sensoriales o motoras (entumecimiento y debilidad en las extremidades inferiores) y disfunciones intestinales o vesicales.

Riesgo de Hemorragia

La dalteparina se debe usar con precaución en pacientes con alto riesgo potencial de hemorragia, como los pacientes con trombocitopenia, trastornos plaquetarios, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no controlada o retinopatía hipertensiva o diabética.

Las dosis altas de dalteparina, como las necesarias para tratar la TVP, EP, enfermedad arterial coronaria inestable, se deben usar con precaución en pacientes que hayan sido sometidos recientemente a algún procedimiento quirúrgico.

Trombocitopenia

Se recomienda hacer recuento de plaquetas antes de la iniciación del tratamiento con dalteparina y hacer seguimiento regular durante el tratamiento. Es necesaria precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápidamente o en un grado significativo (menos de 100.000/ μ L o mm^3), durante el tratamiento con dalteparina. En cualquier caso, se recomienda una prueba in vitro de anticuerpos antiplaquetarios en presencia de heparina o heparinas de bajo peso molecular. Si el resultado de la prueba in vitro es positiva o inconcluyente, o si no se efectúa la prueba, se debe interrumpir la dalteparina.

Monitoreo de Niveles Anti-Xa

El monitoreo del efecto anticoagulante de la dalteparina en general no es necesario, pero se debe considerar en poblaciones de pacientes específicas como la pediátrica; pacientes con insuficiencia renal o aquellos que están muy delgados o con obesidad mórbida, embarazadas, o en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis. Se considera que el método de escogencia para medir los niveles anti-Xa, son los análisis de laboratorio que utilizan un sustrato cromogénico.

No se deben usar el Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (TPT-A) o el Tiempo de Trombina, ya que esas pruebas son relativamente insensibles para determinar la actividad de dalteparina. Un aumento en la dosis de dalteparina, con la intención de prolongar el TPT-A, podría resultar en sangrado.

Hiperpotasemia

La heparina y las heparinas de bajo peso molecular pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona lo cual conduce a hiperpotasemia, en especial en pacientes aquejados de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, elevación del potasio plasmático o que tomen medicamentos ahorradores de potasio. Se deberá medir el potasio plasmático en los pacientes de riesgo.

Intercambiabilidad con Otros Anticoagulantes

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con heparina no-fraccionada, otras heparinas de bajo peso molecular o polisacáridos sintéticos. Cada uno de esos medicamentos, difiere en sus materias primas, procesos de manufactura, propiedades fisicoquímicas, biológicas y clínicas, lo cual resulta en diferencias en su identidad bioquímica, dosificación, y posiblemente, en su eficacia y seguridad clínicas. Cada uno de esos medicamentos es único y tiene sus propias instrucciones de uso.

Osteoporosis

El tratamiento a largo plazo con heparina ha sido asociado con riesgo de osteoporosis. Si bien no se ha observado con dalteparina, no se puede descartar el riesgo de osteoporosis.

Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños.

Pacientes Adultos Mayores

Los adultos mayores (sobre todo los mayores de ochenta años) pueden estar en alto riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas dentro de los intervalos terapéuticos de dosificación. Se recomienda ejercer una vigilancia clínica estrecha.

Reacciones alérgicas

Para presentaciones con jeringas precargadas (dosis fija y jeringas graduadas).

El protector de aguja de las jeringas precargadas de Fragmin puede contener látex (caucho natural) el cual puede causar reacciones alérgicas severas en individuos con hipersensibilidad al látex (caucho natural).

Interacciones:

El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes, medicamentos AINEs o inhibidores plaquetarios o dextranos, puede aumentar el efecto anticoagulante de la dalteparina (ver la sección *Posología y Método de Administración – Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación ST)*).

Dado que los AINEs y el ASA en dosis analgésicas/antiinflamatorias reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, y con ello el flujo sanguíneo renal y la excreción renal, se deberá tener especial cuidado al administrar dalteparina de forma concomitante con AINEs o altas dosis de ASA en pacientes con insuficiencia renal.

Reacciones adversas:

Aproximadamente el 3% de los pacientes sometidos a tratamiento profiláctico comunicaron efectos secundarios.

Las reacciones adversas comunicadas, posiblemente relacionadas con la dalteparina sódica, se indican en la siguiente tabla según su clasificación por órganos y sistemas y el grupo de frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$).

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|-------------------|---|
| Trastornos del sistema hemolinfático | Frecuentes | Trombocitopenia moderada (tipo I), generalmente reversible durante el tratamiento |
| | Desconocida* | Trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II, con o sin complicaciones trombóticas asociadas) |
| Trastornos del sistema inmunológico | Infrecuentes | Hipersensibilidad |
| | Desconocida* | Reacciones anafilácticas |
| Trastornos del sistema nervioso | Desconocida* | Se han comunicado hemorragias intracraneales; algunas han sido mortales |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | Hemorragia |
| Trastornos gastrointestinales | Desconocida* | Se han comunicado hemorragias retroperitoneales; algunas han sido mortales |
| Trastornos hepáticos y biliares | Frecuentes | Aumento transitorio de las transaminasas |

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacciones adversas |
|--|-------------------|--|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Raros | Necrosis cutánea, alopecia transitoria |
| | Desconocida* | Exantema |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuentes | Hematoma subcutáneo en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección |
| Lesiones, envenenamiento y complicaciones relativas al procedimiento | Desconocida* | Hematoma espinal o epidural (ver sección 4.3, Contraindicaciones y 4.4, Advertencias especiales y precauciones de uso) |

*(no puede calcularse a partir de los datos disponibles)

Población pediátrica.

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean las mismas que en los adultos. No se ha establecido la seguridad de la administración a largo plazo de dalteparina.

Vía de administración:

La dalteparina se administra mediante inyección subcutánea para todas las indicaciones excepto para la prevención de la coagulación en el sistema extracorpóreo durante la hemodiálisis y la hemofiltración, donde se administra por vía intravenosa o en el lado arterial del dializador.

Vía de administración: Subcutánea. Para las indicaciones:

Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar, tromboprolifaxis en conjunción con cirugía, profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda, enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocardio sin elevación ST, conocido también como infarto miocardio sin onda-Q) y el tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (trombo embolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

Vía de administración: Intravenosa. Para la indicación: Prevención de la formación de coágulos en el sistema extra-corporal durante hemodiálisis y la hemofiltración, en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.

Compatibilidad con Soluciones intravenosas.

La dalteparina es compatible con soluciones isotónicas de cloruro de sodio (9 mg/mL) o glucosa isotónica (50 mg/mL) para infusión, en frascos de vidrio y envases plásticos.

Dosificación y Grupo etario:

1.) Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Aguda y el Embolismo Pulmonar

Administrar la dalteparina subcutáneamente (SC), ya sea una sola inyección diaria o dos inyecciones diarias. Simultáneamente se puede iniciar anticoagulación con antagonistas de la vitamina K orales. Continuar el tratamiento combinado hasta que las pruebas del complejo de protrombina hayan alcanzado niveles terapéuticos (usualmente 5 días por lo menos). El tratamiento ambulatorio es factible, usando las mismas dosis recomendadas para el tratamiento en una institución médica.

- Administración una vez al día - 200 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC una vez al día, hasta máximo 18.000 UI. No es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.
- Administración dos veces al día – Como alternativa, se puede administrar una dosis de 100 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC, dos veces al día. Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero se debe considerar para poblaciones de pacientes específicas. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 - 4 horas después de la inyección SC).

Los niveles plasmáticos pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

2.) Prevención de la Formación de Coágulos en el Sistema Extra-Corporal Durante Hemodiálisis y Hemofiltración

Administrar la dalteparina dentro del lado arterial del dializador o por vía intravenosa, seleccionando el régimen más apropiado entre los descritos a continuación.

- Pacientes con insuficiencia renal crónica, o pacientes sin riesgo conocido de hemorragia. Estos pacientes requieren normalmente pocos ajustes de la dosis, y por lo tanto la monitorización frecuente de los niveles de anti-Xa no es necesaria para la mayoría de los pacientes. Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL durante la diálisis.
- Hemodiálisis y hemofiltración hasta un máximo de 4 horas - Se puede administrar una única inyección en bolo de 5000 U.I, ya sea por vía intravenosa o en el lado arterial del sistema extracorpóreo, al inicio del procedimiento. Alternativamente, se puede administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección en bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/h.

La dosis inicial de 5000 U.I para el régimen de dosificación en bolo único se puede ajustar, sesión a sesión, según el resultado de la diálisis anterior; la dosis puede aumentarse o disminuirse en pasos de 500 o 1000 UI anti-Xa hasta que se obtenga un resultado satisfactorio

- Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas - Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora. Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de hemorragia.

Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección IV en bolo, seguido por infusión IV de 4 a 5 UI/kg/h.

Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda tienen un rango terapéutico más estrecho que los pacientes en hemodiálisis crónica, y se les debe implementar un monitoreo estricto de niveles anti-Xa. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 y 0,4 UI de anti-Xa/mL.

3.) Trombopprofilaxis en conjunción con Cirugía

Administrar la dalteparina por vía SC. Generalmente no es necesario monitorizar el efecto anticoagulante. Si se realiza, se deben tomar las muestras durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos pico entre 0,1 y 0,4 UI.anti-Xa/mL.

- **Cirugía general**
Seleccione el régimen apropiado de los que se listan a continuación.
- **Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas**
Administrar 2.500 UI SC dentro de las 2 horas anteriores a la cirugía y 2.500 UI SC cada mañana en el postoperatorio, hasta movilizar al paciente (generalmente 5 - 7 días o más).
- **Pacientes con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo (p. ej., malignidad).**
Administre dalteparina hasta que el paciente se ponga en movimiento (generalmente 5 a 7 días o más).
 - Inicio el día anterior a la cirugía – 5.000 UI SC la noche anterior a la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - Inicio el día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.

- Cirugía ortopédica (por.ej. cirugía de reemplazo de cadera). Administrar dalteparina hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.
 - Inicio preoperatorio: 5.000 UI SC, la noche antes de la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - o Inicio preoperatorio: El día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después del final de la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
 - o Inicio postoperatorio – 2.500 UI SC 4 a 8 horas después de la cirugía, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. El día después de la cirugía, iniciar 5.000 UI SC cada día.

4.) Tromboprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida

Administrar 5.000 UI de dalteparina SC una vez al día, generalmente durante 12 a 14 días o más, en pacientes con movilidad continuamente restringida. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.

5.) Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación ST).

Administrar dalteparina en dosis de 120 UI/kg de peso corporal total SC cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10.000 UI/ en 12 horas. A menos que esté contraindicado específicamente, los pacientes también deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (75 - 325 mg/día). Continuar el tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable (generalmente 6 días por lo menos), o más si el médico lo considera beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una dosis fija de dalteparina, hasta que se efectúe un procedimiento de revascularización (p.e. intervenciones percutáneas [Percutaneous Interventions-PCI] o injerto de puentes coronarios [Coronary artery bypass graft- CABG]). El período de tratamiento total no debe exceder 45 días. La dosis de dalteparina se selecciona según el peso y género del paciente:

- Para mujeres que pesen menos de 80 kg y hombres que pesen menos de 70 kg, administrar 5.000 UI SC cada 12 horas.
- Para mujeres que pesen por lo menos 80 kg y hombres que pesen por lo menos 70 kg, administrar 7.500 UI SC cada 12 horas.

Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse en poblaciones específicas de pacientes. (Ver la sección Advertencias especiales y Precauciones de Uso). Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC).

Los niveles pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

6.) Tratamiento extendido de trombo embolismo venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer

- **Mes 1**

Administrar la dalteparina en dosis de 200 UI/kg peso corporal total SC una vez al día, durante los primeros 30 días de tratamiento. La dosis diaria total no debe exceder 18.000 UI al día.

- **Meses 2 a 6**

La dalteparina se debe administrar en una dosis de aproximadamente 150 UI/kg de peso corporal total, una vez al día, usando jeringas de dosis única como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1: Determinación de la Dosificación de los meses 2-6

| Peso Corporal (kg) | Dosis de Dalteparina (UI) |
|--------------------|---------------------------|
| ≤56 | 7500 |
| 57 - 68 | 10.000 |
| 69 - 82 | 12.500 |
| 83 - 98 | 15.000 |
| ≥99 | 18.000 |

Disminuciones de la dosis en trombocitopenia inducida por quimioterapia:

Trombocitopenia.

En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, con recuentos de plaquetas <50.000/mm³, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de 50.000/mm³.

Para recuentos de plaquetas entre 50.000/mm³ y 100.000/mm³, la dosis de dalteparina se debe reducir de 17% a 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del paciente (Tabla 2). Cuando el recuento plaquetario se recupere a ≥100.000/mm³, se debe reinstaurar la dosis completa de dalteparina.

Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia 50.000/ mm³-100.000/mm³

| Peso Corporal (kg) | Dosis de Dalteparina Programada (UI) | Dosis de Dalteparina Disminuida (UI) | Media de la Dosis Disminuida (%) |
|--------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| ≤56 | 7500 | 5000 | 33 |
| 57 - 68 | 10,000 | 7500 | 25 |
| 69 - 82 | 12,500 | 10,000 | 20 |
| 83 - 98 | 15,000 | 12,500 | 17 |
| ≥99 | 18,000 | 15,000 | 17 |

En el caso de insuficiencia renal significativa, definida como un nivel de creatinina >3 x el límite superior normal (LSN) la dosis de dalteparina debe ser ajustada para mantener un nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (rango 0,5-1,5 UI/mL), medido 4-6 horas después de la inyección de dalteparina. Si el nivel de anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, la dosis de dalteparina se debe aumentar o disminuir, respectivamente, en el contenido de una jeringa y se debe repetir la medición de anti-Xa después de 3 a 4 nuevas dosis. Este ajuste de la dosis se debe repetir, hasta alcanzar el nivel terapéutico de anti-Xa.

Población pediátrica.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Monitoreo de niveles anti-Xa en niños.

Se debe considerar la medición de los niveles máximos de anti-Xa aproximadamente 4 horas después de la dosis para ciertas poblaciones especiales que reciben dalteparina sódica, como los niños. Para el tratamiento terapéutico con dosis administradas una vez al día, los niveles máximos de anti-Xa generalmente deben mantenerse entre 0,5 UI / ml y 1,0 UI / ml medidos a las 4 horas posteriores a la dosis. En el caso de una función renal fisiológica baja y cambiante, como en los recién nacidos, se justifica una estrecha vigilancia de los niveles de anti-Xa. Para el tratamiento profiláctico, los niveles de anti-Xa generalmente deben mantenerse entre 0.2 UI / mL y 0.4 UI / mL. Al igual que con todos los agentes antitrombóticos, existe un riesgo de hemorragia sistémica con la administración de dalteparina sódica. Se debe tener cuidado con el uso de dalteparina sódica en el tratamiento de dosis altas de pacientes recién operados. Después de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar complicaciones hemorrágicas. Esto puede hacerse mediante un examen físico regular de los pacientes, una observación cercana del drenaje quirúrgico, mediciones periódicas de hemoglobina y determinaciones anti-Xa.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Si se usa dalteparina durante el embarazo, la posibilidad de daño fetal parece remota. Sin embargo, como no se puede excluir por completo la posibilidad de daño, la dalteparina se debe usar durante el embarazo solamente cuando sea claramente necesario.

Una amplia cantidad de datos de mujeres embarazadas (más de 1000 resultados presentados de pacientes) indican la ausencia de malformaciones o toxicidad neonatal o fetal. La dalteparina sódica puede emplearse durante el embarazo en caso de necesidad clínica.

Se han publicado más de 2000 casos (estudios, series de casos e informes de casos) en relación con la administración de dalteparina durante el embarazo. En comparación con la HNF, se comunicó una merma en la propensión a hemorragias y una reducción en el riesgo de fracturas osteoporóticas.

En el estudio prospectivo más amplio, “Eficacia de la tromboprofilaxis como intervención durante el embarazo” (ETHIG), participaron 810 mujeres embarazadas y se investigó un esquema específico para la estratificación del riesgo en el embarazo (riesgo bajo, alto y muy alto de TEV) con dosis diarias de dalteparina de entre 50 a 150 IU/kg por peso corporal (en casos aislados, hasta un máximo de 200 IU/kg por peso corporal). Sin embargo, solo hay disponible un número limitado de estudios controlados aleatorizados sobre el uso de HBPM durante el embarazo.

En experimentos con animales no se evidenció ninguna propiedad teratogénica o fetotóxica de dalteparina (ver sección 5.3, Datos preclínicos de seguridad).

Se recomienda tener precaución al tratar pacientes con mayor riesgo de hemorragias, p. ej. mujeres bajo cuidado perinatal.

Se han comunicado fracasos terapéuticos en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas, con dosis anticoagulantes completas de HBPM. La dalteparina no se ha estudiado de forma adecuada para su uso en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas.

Lactancia.

La información sobre la excreción de la dalteparina en la leche humana es limitada.

Un estudio en 15 mujeres amamantando que recibían dosis profilácticas de dalteparina, detectó pequeñas cantidades de actividad anti-Xa en la leche materna, equivalentes a una proporción leche/plasma $<0,025-0,224$. Como la absorción oral de heparinas de bajo peso molecular es extremadamente baja, no se conocen las implicaciones clínicas, si las hay, de esta pequeña cantidad de actividad anticoagulante sobre el infante lactante.

Fertilidad.

Los datos clínicos actuales no evidencian que la dalteparina sódica afecte la fertilidad.

No se observaron efectos en la fertilidad, copulación o el desarrollo perinatal o postnatal al probar la dalteparina sódica en animales.

Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Máquinas.

El efecto de dalteparina sobre la capacidad para conducir o usar maquinarias, no se ha evaluado sistemáticamente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.3.1.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir, versiones LLD_Col_CDSv11.0+12.0_08Oct2020_v2 allegados mediante Radicado 20231237305.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.2 del producto FRAGMIN 7500 UI 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.

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.

Finalmente, la Sala considera que para continuar con el proceso de transición normativa al Decreto 1782 de 2014, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.4. FRAGMIN® 10000 UI ANTI FACTOR - XA / 0,4 ML SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19981427
Radicado : 20231237374
Fecha : 05/09/2023
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición: Cada jeringa precargada por 0.4mL contiene 10000 UI de Dalteparina Sódica (Anti -Factor XA).

Forma farmacéutica: Solución para Inyección

Indicaciones:

1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar.
2. Prevención de formación de coágulos en el sistema extracorporeal durante la hemodiálisis y la hemofiltración, en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
3. Trombopprofilaxis en conjunción con cirugía.

4. Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda.
5. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocardio sin elevación-ST, conocido también como infarto miocardio sin onda-Q).
6. El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (tromboembolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión LL-PLD_Col_CDSv11.0+12.0_08Oct2020_v2 allegado mediante radicado 20231237374.
- IPP Versión LLD_Col_CDSv11.0+12.0_08Oct2020_v2 allegado mediante radicado 20231237374

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231237374 el interesado solicita para el producto Fragmin® 10000 UI ANTI-XA/ 0.4 mL solución inyectable, en jeringa precargada por 0.4mL contiene 10000 UI de dalteparina Factor XA, aprobación de evaluación farmacológica dentro del proceso de modificaciones por cambios normativos en medicamentos biológicos y aprobación de Inserto Versión LL-PLD_Col_CDSv11.0+12.0_08Oct2020_v2., y la información para prescribir Versión LLD_Col_CDSv11.0+12.0_08Oct2020_v2 allegados mediante Radicado 20231237374.

Los datos clínicos en principio son los mismos de los procesos de registro inicial, se anexa datos de PSUR de referencia CDSs de 30 enero 2020 y 09 abril 2020, se trata de un producto que ha entregado más de 40 millones de dosis en el mundo. De acuerdo con la documentación no hay información que indique alteraciones del balance riesgo beneficio.

Analizada la información allegada, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada jeringa precargada por 0.4mL contiene 10000 UI de Dalteparina Sódica (Anti -Factor XA).

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar.

2. Prevención de formación de coágulos en el sistema extracorporal durante la hemodiálisis y la hemofiltración, en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
3. Trombopprofilaxis en conjunción con cirugía.
4. Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda.
5. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocardio sin elevación-ST, conocido también como infarto miocardio sin onda-Q).
6. El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (tromboembolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

Contraindicaciones:

La dalteparina no se debe usar en pacientes que tengan:

- Historia confirmada o sospechada de trombocitopenia inducida por heparina, mediada inmunológicamente
- Sangrado activo, clínicamente significativo (p.e. ulceración o sangrado gastrointestinal o hemorragia cerebral)
- Trastornos severos de coagulación
- Endocarditis séptica aguda o subaguda
- Lesión reciente, o procedimientos quirúrgicos, del sistema nervioso central, ojos y/u oídos
- Hipersensibilidad a la dalteparina o a otras heparinas de bajo peso molecular, heparinas o productos derivados del cerdo
- Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debe usar un tratamiento concomitante con dosis altas de dalteparina (como las necesarias para tratar una TVP, EP y enfermedad arterial coronaria inestable) en pacientes que estén recibiendo anestesia espinal o epidural, u otros procedimientos que requieran punción espinal.

No debe ser utilizada en pacientes con trombocitopenia severa o estado activo de sangrado incontrolable, excepto cuando este sea debido a coagulación intravascular diseminada. trombocitopenia, hipersensibilidad a la heparina, ni en condiciones en las cuales existe peligro potencial de hemorragia, las cuales pueden ocurrir en cualquier sitio y comprenden endocarditis bacteriana subaguda, hipertensión severa, durante e inmediatamente después de anestesia en la columna vertebral o en cirugía mayor que involucre especialmente el cerebro, la médula espinal, ojos y orejas, condiciones asociadas con tendencias potenciales de sangrado como la hemofilia, la trombocitopenia y algunas púrpuras vasculares. Lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado. Otras: Menstruación, enfermedad del hígado con hematosi empeorada. Precauciones: Síndrome de coagulación blanca, resistencia a la heparina. Se recomienda uso exclusivo por especialistas

349

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Precauciones y advertencias:

Anestesia Epidural o Espinal.

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia epidural/espinal) o punción espinal, los pacientes anticoagulados o programados para anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular o heparinoides para la prevención de complicaciones tromboembólicas, corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente.

El riesgo de esos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales para administración de analgesia o por el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no-esteroides (AINEs), inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes. El riesgo también parece aumentar por punción epidural o espinal traumática o repetida. Los pacientes deben ser monitoreados frecuentemente, para detectar signos y síntomas de daño neurológico. Si se observa compromiso neurológico, es necesario un tratamiento urgente (descompresión de la columna vertebral)

La inserción o extracción del catéter epidural o espinal debe postergarse hasta 10 a 12 horas después de la administración de la dosis de dalteparina en el caso de profilaxis antitrombótica; en pacientes que reciben dosis terapéuticas más altas de dalteparina (p. ej. 100 IU/kg - 120 IU/kg cada 12 horas o 200 IU/kg una vez al día), el intervalo debe ser mínimo de 24 horas. Debe hacerse una vigilancia sistemática muy estrecha y frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de alteraciones neurológicas, p. ej. dolor de espalda, deficiencias sensoriales o motoras (entumecimiento y debilidad en las extremidades inferiores) y disfunciones intestinales o vesicales.

Riesgo de Hemorragia

La dalteparina se debe usar con precaución en pacientes con alto riesgo potencial de hemorragia, como los pacientes con trombocitopenia, trastornos plaquetarios, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no controlada o retinopatía hipertensiva o diabética.

Las dosis altas de dalteparina, como las necesarias para tratar la TVP, EP, enfermedad arterial coronaria inestable, se deben usar con precaución en pacientes que hayan sido sometidos recientemente a algún procedimiento quirúrgico.

Trombocitopenia

Se recomienda hacer recuento de plaquetas antes de la iniciación del tratamiento con dalteparina y hacer seguimiento regular durante el tratamiento. Es necesaria precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápidamente o en un grado significativo (menos de 100.000/ μ L o mm^3), durante el tratamiento con dalteparina. En cualquier caso, se recomienda una prueba in vitro de anticuerpos antiplaquetarios en presencia de heparina o heparinas de bajo peso molecular. Si el resultado de la prueba in vitro es positiva o inconcluyente, o si no se efectúa la prueba, se debe interrumpir la dalteparina.

Monitoreo de Niveles Anti-Xa

El monitoreo del efecto anticoagulante de la dalteparina en general no es necesario, pero se debe considerar en poblaciones de pacientes específicas como la pediátrica; pacientes

con insuficiencia renal o aquellos que están muy delgados o con obesidad mórbida, embarazadas, o en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis. Se considera que el método de escogencia para medir los niveles anti-Xa, son los análisis de laboratorio que utilizan un sustrato cromogénico.

No se deben usar el Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (TPT-A) o el Tiempo de Trombina, ya que esas pruebas son relativamente insensibles para determinar la actividad de dalteparina. Un aumento en la dosis de dalteparina, con la intención de prolongar el TPT-A, podría resultar en sangrado.

Hiperpotasemia

La heparina y las heparinas de bajo peso molecular pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona lo cual conduce a hiperpotasemia, en especial en pacientes aquejados de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, elevación del potasio plasmático o que tomen medicamentos ahorradores de potasio. Se deberá medir el potasio plasmático en los pacientes de riesgo.

Intercambiabilidad con Otros Anticoagulantes

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con heparina no-fraccionada, otras heparinas de bajo peso molecular o polisacáridos sintéticos. Cada uno de esos medicamentos, difiere en sus materias primas, procesos de manufactura, propiedades fisicoquímicas, biológicas y clínicas, lo cual resulta en diferencias en su identidad bioquímica, dosificación, y posiblemente, en su eficacia y seguridad clínicas. Cada uno de esos medicamentos es único y tiene sus propias instrucciones de uso.

Osteoporosis

El tratamiento a largo plazo con heparina ha sido asociado con riesgo de osteoporosis. Si bien no se ha observado con dalteparina, no se puede descartar el riesgo de osteoporosis.

Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños.

Pacientes Adultos Mayores

Los adultos mayores (sobre todo los mayores de ochenta años) pueden estar en alto riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas dentro de los intervalos terapéuticos de dosificación. Se recomienda ejercer una vigilancia clínica estrecha.

Reacciones alérgicas

Para presentaciones con jeringas precargadas (dosis fija y jeringas graduadas).

El protector de aguja de las jeringas precargadas de Fragmin puede contener látex (caucho natural) el cual puede causar reacciones alérgicas severas en individuos con hipersensibilidad al látex (caucho natural).

Interacciones:

El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes, medicamentos AINEs o inhibidores plaquetarios o

dextranos, puede aumentar el efecto anticoagulante de la dalteparina (ver la sección *Posología y Método de Administración – Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación ST)*).

Dado que los AINEs y el ASA en dosis analgésicas/antiinflamatorias reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, y con ello el flujo sanguíneo renal y la excreción renal, se deberá tener especial cuidado al administrar dalteparina de forma concomitante con AINEs o altas dosis de ASA en pacientes con insuficiencia renal.

Reacciones adversas:

Aproximadamente el 3% de los pacientes sometidos a tratamiento profiláctico comunicaron efectos secundarios.

Las reacciones adversas comunicadas, posiblemente relacionadas con la dalteparina sódica, se indican en la siguiente tabla según su clasificación por órganos y sistemas y el grupo de frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$).

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|-------------------|---|
| Trastornos del sistema hemolinfático | Frecuentes | Trombocitopenia moderada (tipo I), generalmente reversible durante el tratamiento |
| | Desconocida* | Trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II, con o sin complicaciones trombóticas asociadas) |
| Trastornos del sistema inmunológico | Infrecuentes | Hipersensibilidad |
| | Desconocida* | Reacciones anafilácticas |
| Trastornos del sistema nervioso | Desconocida* | Se han comunicado hemorragias intracraneales; algunas han sido mortales |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | Hemorragia |
| Trastornos gastrointestinales | Desconocida* | Se han comunicado hemorragias retroperitoneales; algunas han sido mortales |
| Trastornos hepáticos y biliares | Frecuentes | Aumento transitorio de las transaminasas |

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacciones adversas |
|--|-------------------|--|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Raros | Necrosis cutánea, alopecia transitoria |
| | Desconocida* | Exantema |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuentes | Hematoma subcutáneo en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección |
| Lesiones, envenenamiento y complicaciones relativas al procedimiento | Desconocida* | Hematoma espinal o epidural (ver sección 4.3, Contraindicaciones y 4.4, Advertencias especiales y precauciones de uso) |

*(no puede calcularse a partir de los datos disponibles)

Población pediátrica.

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean las mismas que en los adultos. No se ha establecido la seguridad de la administración a largo plazo de dalteparina.

Vía de administración:

La dalteparina se administra mediante inyección subcutánea para todas las indicaciones excepto para la prevención de la coagulación en el sistema extracorpóreo durante la hemodiálisis y la hemofiltración, donde se administra por vía intravenosa o en el lado arterial del dializador.

Vía de administración: Subcutánea. Para las indicaciones:

Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar, tromboprolifaxis en conjunción con cirugía, profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda, enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocardio sin elevación ST, conocido también como infarto miocardio sin onda-Q) y el tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (trombo embolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

Vía de administración: Intravenosa. Para la indicación: Prevención de la formación de coágulos en el sistema extra-corporal durante hemodiálisis y la hemofiltración, en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.

Compatibilidad con Soluciones intravenosas.

La dalteparina es compatible con soluciones isotónicas de cloruro de sodio (9 mg/mL) o glucosa isotónica (50 mg/mL) para infusión, en frascos de vidrio y envases plásticos.

Dosificación y Grupo etario:

1.) Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Aguda y el Embolismo Pulmonar

Administrar la dalteparina subcutáneamente (SC), ya sea una sola inyección diaria o dos inyecciones diarias. Simultáneamente se puede iniciar anticoagulación con antagonistas de la vitamina K orales. Continuar el tratamiento combinado hasta que las pruebas del complejo de protrombina hayan alcanzado niveles terapéuticos (usualmente 5 días por lo menos). El tratamiento ambulatorio es factible, usando las mismas dosis recomendadas para el tratamiento en una institución médica.

- Administración una vez al día - 200 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC una vez al día, hasta máximo 18.000 UI. No es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.
- Administración dos veces al día – Como alternativa, se puede administrar una dosis de 100 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC, dos veces al día. Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero se debe considerar para poblaciones de pacientes específicas. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 - 4 horas después de la inyección SC).

Los niveles plasmáticos pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

2.) Prevención de la Formación de Coágulos en el Sistema Extra-Corporal Durante Hemodiálisis y Hemofiltración

Administrar la dalteparina dentro del lado arterial del dializador o por vía intravenosa, seleccionando el régimen más apropiado entre los descritos a continuación.

- Pacientes con insuficiencia renal crónica, o pacientes sin riesgo conocido de hemorragia. Estos pacientes requieren normalmente pocos ajustes de la dosis, y por lo tanto la monitorización frecuente de los niveles de anti-Xa no es necesaria para la mayoría de los pacientes. Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL durante la diálisis.
- Hemodiálisis y hemofiltración hasta un máximo de 4 horas - Se puede administrar una única inyección en bolo de 5000 U.I, ya sea por vía intravenosa o en el lado arterial del sistema extracorpóreo, al inicio del procedimiento. Alternativamente, se puede administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección en bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/h.

La dosis inicial de 5000 U.I para el régimen de dosificación en bolo único se puede ajustar, sesión a sesión, según el resultado de la diálisis anterior; la dosis puede aumentarse o disminuirse en pasos de 500 o 1000 UI anti-Xa hasta que se obtenga un resultado satisfactorio

- Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas - Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora. Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de hemorragia.

Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección IV en bolo, seguido por infusión IV de 4 a 5 UI/kg/h.

Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda tienen un rango terapéutico más estrecho que los pacientes en hemodiálisis crónica, y se les debe implementar un monitoreo estricto de niveles anti-Xa. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 y 0,4 UI de anti-Xa/mL.

3.) Tromboprofilaxis en conjunción con Cirugía

Administrar la dalteparina por vía SC. Generalmente no es necesario monitorizar el efecto anticoagulante. Si se realiza, se deben tomar las muestras durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos pico entre 0,1 y 0,4 UI.anti-Xa/mL.

- **Cirugía general**
Seleccione el régimen apropiado de los que se listan a continuación.
- **Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas**
Administrar 2.500 UI SC dentro de las 2 horas anteriores a la cirugía y 2.500 UI SC cada mañana en el postoperatorio, hasta movilizar al paciente (generalmente 5 - 7 días o más).
- **Pacientes con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo (p. ej., malignidad).**
Administre dalteparina hasta que el paciente se ponga en movimiento (generalmente 5 a 7 días o más).
 - Inicio el día anterior a la cirugía – 5.000 UI SC la noche anterior a la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - Inicio el día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.

- Cirugía ortopédica (por.ej. cirugía de reemplazo de cadera). Administrar dalteparina hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.
 - Inicio preoperatorio: 5.000 UI SC, la noche antes de la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - o Inicio preoperatorio: El día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después del final de la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
 - o Inicio postoperatorio – 2.500 UI SC 4 a 8 horas después de la cirugía, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. El día después de la cirugía, iniciar 5.000 UI SC cada día.

4.) Tromboprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida

Administrar 5.000 UI de dalteparina SC una vez al día, generalmente durante 12 a 14 días o más, en pacientes con movilidad continuamente restringida. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.

5.) Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación ST).

Administrar dalteparina en dosis de 120 UI/kg de peso corporal total SC cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10.000 UI/ en 12 horas. A menos que esté contraindicado específicamente, los pacientes también deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (75 - 325 mg/día). Continuar el tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable (generalmente 6 días por lo menos), o más si el médico lo considera beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una dosis fija de dalteparina, hasta que se efectúe un procedimiento de revascularización (p.e. intervenciones percutáneas [Percutaneous Interventions-PCI] o injerto de puentes coronarios [Coronary artery bypass graft- CABG]). El período de tratamiento total no debe exceder 45 días. La dosis de dalteparina se selecciona según el peso y género del paciente:

- Para mujeres que pesen menos de 80 kg y hombres que pesen menos de 70 kg, administrar 5.000 UI SC cada 12 horas.
- Para mujeres que pesen por lo menos 80 kg y hombres que pesen por lo menos 70 kg, administrar 7.500 UI SC cada 12 horas.

Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse en poblaciones específicas de pacientes. (Ver la sección Advertencias especiales y Precauciones de Uso). Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC).

Los niveles pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

6.) Tratamiento extendido de trombo embolismo venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer

- **Mes 1**

Administrar la dalteparina en dosis de 200 UI/kg peso corporal total SC una vez al día, durante los primeros 30 días de tratamiento. La dosis diaria total no debe exceder 18.000 UI al día.

- **Meses 2 a 6**

La dalteparina se debe administrar en una dosis de aproximadamente 150 UI/kg de peso corporal total, una vez al día, usando jeringas de dosis única como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1: Determinación de la Dosificación de los meses 2-6

| Peso Corporal (kg) | Dosis de Dalteparina (UI) |
|--------------------|---------------------------|
| ≤56 | 7500 |
| 57 - 68 | 10.000 |
| 69 - 82 | 12.500 |
| 83 - 98 | 15.000 |
| ≥99 | 18.000 |

Disminuciones de la dosis en trombocitopenia inducida por quimioterapia:

Trombocitopenia.

En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, con recuentos de plaquetas <50.000/mm³, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de 50.000/mm³.

Para recuentos de plaquetas entre 50.000/mm³ y 100.000/mm³, la dosis de dalteparina se debe reducir de 17% a 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del paciente (Tabla 2). Cuando el recuento plaquetario se recupere a ≥100.000/mm³, se debe reinstaurar la dosis completa de dalteparina.

Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia 50.000/ mm³-100.000/mm³

| Peso Corporal (kg) | Dosis de Dalteparina Programada (UI) | Dosis de Dalteparina Disminuida (UI) | Media de la Dosis Disminuida (%) |
|--------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| ≤56 | 7500 | 5000 | 33 |
| 57 - 68 | 10,000 | 7500 | 25 |
| 69 - 82 | 12,500 | 10,000 | 20 |
| 83 - 98 | 15,000 | 12,500 | 17 |
| ≥99 | 18,000 | 15,000 | 17 |

En el caso de insuficiencia renal significativa, definida como un nivel de creatinina >3 x el límite superior normal (LSN) la dosis de dalteparina debe ser ajustada para mantener un nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (rango 0,5-1,5 UI/mL), medido 4-6 horas después de la inyección de dalteparina. Si el nivel de anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, la dosis de dalteparina se debe aumentar o disminuir, respectivamente, en el contenido de una jeringa y se debe repetir la medición de anti-Xa después de 3 a 4 nuevas dosis. Este ajuste de la dosis se debe repetir, hasta alcanzar el nivel terapéutico de anti-Xa.

Población pediátrica.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Monitoreo de niveles anti-Xa en niños.

Se debe considerar la medición de los niveles máximos de anti-Xa aproximadamente 4 horas después de la dosis para ciertas poblaciones especiales que reciben dalteparina sódica, como los niños. Para el tratamiento terapéutico con dosis administradas una vez al día, los niveles máximos de anti-Xa generalmente deben mantenerse entre 0,5 UI / ml y 1,0 UI / ml medidos a las 4 horas posteriores a la dosis. En el caso de una función renal fisiológica baja y cambiante, como en los recién nacidos, se justifica una estrecha vigilancia de los niveles de anti-Xa. Para el tratamiento profiláctico, los niveles de anti-Xa generalmente deben mantenerse entre 0.2 UI / mL y 0.4 UI / mL. Al igual que con todos los agentes antitrombóticos, existe un riesgo de hemorragia sistémica con la administración de dalteparina sódica. Se debe tener cuidado con el uso de dalteparina sódica en el tratamiento de dosis altas de pacientes recién operados. Después de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar complicaciones hemorrágicas. Esto puede hacerse mediante un examen físico regular de los pacientes, una observación cercana del drenaje quirúrgico, mediciones periódicas de hemoglobina y determinaciones anti-Xa.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Si se usa dalteparina durante el embarazo, la posibilidad de daño fetal parece remota. Sin embargo, como no se puede excluir por completo la posibilidad de daño, la dalteparina se debe usar durante el embarazo solamente cuando sea claramente necesario.

Una amplia cantidad de datos de mujeres embarazadas (más de 1000 resultados presentados de pacientes) indican la ausencia de malformaciones o toxicidad neonatal o fetal. La dalteparina sódica puede emplearse durante el embarazo en caso de necesidad clínica.

Se han publicado más de 2000 casos (estudios, series de casos e informes de casos) en relación con la administración de dalteparina durante el embarazo. En comparación con la HNF, se comunicó una merma en la propensión a hemorragias y una reducción en el riesgo de fracturas osteoporóticas.

En el estudio prospectivo más amplio, “Eficacia de la tromboprofilaxis como intervención durante el embarazo” (ETHIG), participaron 810 mujeres embarazadas y se investigó un esquema específico para la estratificación del riesgo en el embarazo (riesgo bajo, alto y muy alto de TEV) con dosis diarias de dalteparina de entre 50 a 150 IU/kg por peso corporal (en casos aislados, hasta un máximo de 200 IU/kg por peso corporal). Sin embargo, solo hay disponible un número limitado de estudios controlados aleatorizados sobre el uso de HBPM durante el embarazo.

En experimentos con animales no se evidenció ninguna propiedad teratogénica o fetotóxica de dalteparina (ver sección 5.3, Datos preclínicos de seguridad).

Se recomienda tener precaución al tratar pacientes con mayor riesgo de hemorragias, p. ej. mujeres bajo cuidado perinatal.

Se han comunicado fracasos terapéuticos en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas, con dosis anticoagulantes completas de HBPM. La dalteparina no se ha estudiado de forma adecuada para su uso en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas.

Lactancia.

La información sobre la excreción de la dalteparina en la leche humana es limitada.

Un estudio en 15 mujeres amamantando que recibían dosis profilácticas de dalteparina, detectó pequeñas cantidades de actividad anti-Xa en la leche materna, equivalentes a una proporción leche/plasma $<0,025-0,224$. Como la absorción oral de heparinas de bajo peso molecular es extremadamente baja, no se conocen las implicaciones clínicas, si las hay, de esta pequeña cantidad de actividad anticoagulante sobre el infante lactante.

Fertilidad.

Los datos clínicos actuales no evidencian que la dalteparina sódica afecte la fertilidad.

No se observaron efectos en la fertilidad, copulación o el desarrollo perinatal o postnatal al probar la dalteparina sódica en animales.

Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Máquinas.

El efecto de dalteparina sobre la capacidad para conducir o usar maquinarias, no se ha evaluado sistemáticamente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.3.1.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir, versiones LLD_Col_CDSv11.0+12.0_08Oct2020_v2 allegados mediante Radicado 20231237374.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.2 del producto FRAGMIN 7500 UI 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.

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.

Finalmente, la Sala considera que para continuar con el proceso de transición normativa al Decreto 1782 de 2014, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.5. EPOYET 1000

Expediente : 1980826
Radicado : 20231196357
Fecha : 25/07/2023
Interesado : Biosidus Colombia S.A.S.

Composición: Eritropoyetina humana recombinante 1.000 UI por vial.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

EPOYET® está indicado para:

Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica.

EPOYET® está indicado en pacientes renales, tanto en aquéllos que están en diálisis como en los que no requieren diálisis, con el objetivo de elevar o mantener al nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de

360

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

transfusiones. Sin embargo, los pacientes con anemia sintomática que no se encuentran en diálisis deberán tener una hemoglobina inferior a 10 g/dL para ser considerados aptos para el tratamiento con EPOYET®.

EPOYET® no debe ser utilizado como sustituto de una transfusión de emergencia en pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa.

Tratamiento de la anemia en pacientes infectados por VIH tratados con zidovudina.

EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al tratamiento con zidovudina en pacientes infectados con el VIH, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.

Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.

En pacientes con neoplasias metastásicas no mieloides, EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática ocasionada por la administración de quimioterapia. El tratamiento con eritropoyetina ha demostrado reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que recibían quimioterapia concomitante durante un período mínimo de 2 meses.

Epoyet® no está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.

Epoyet® no está indicado en pacientes que reciben tratamiento con productos hormonales, biológicos o radioterapia sin quimioterapia mielosupresora concomitante.

No está indicado el uso de EPOYET® en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevé curación.

Reducción del número de transfusiones alogénicas en pacientes anémicos sometidos a cirugías programadas.

EPOYET® está indicado en pacientes anémicos (hemoglobina mayor a 10 y menor o igual a 13 g/dl), con alto riesgo de presentar hemorragias perioperatorias, sometidos a cirugías programadas, no cardíacas ni vasculares, para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas alogénicas. Está indicado para pacientes con alto riesgo de necesitar transfusiones perioperatorias, por una probabilidad anticipada de una significativa pérdida de sangre. No está indicado para pacientes anémicos que serán donantes autólogos.

Tratamiento de la anemia del prematuro.

EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia del prematuro en recién nacidos pretérmino con peso de nacimiento entre 750 - 1.500 g y edad gestacional menor a 34 semanas.

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

siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto Versión 06/2023 allegado mediante radicado 20231196357

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231196357 el interesado solicita para el producto eritropoyetina humana recombinante (Epoyet 1000) polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable aprobación de evaluación farmacológica dentro del proceso de modificaciones por cambios normativos en medicamentos biológicos y aprobación de Versión 06/2023 allegado mediante Radicado 20231196357.

La Sala encuentra que el interesado presenta PSUR actualizado agosto 2021 en el que informa que no han surgido señales de farmacovigilancia que modifiquen el balance beneficio-riesgo de manera desfavorable, por tanto, recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la siguiente información:

Composición: Eritropoyetina humana recombinante 1.000 UI por vial.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

EPOYET® está indicado para:

Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica.

EPOYET® está indicado en pacientes renales, tanto en aquéllos que están en diálisis como en los que no requieren diálisis, con el objetivo de elevar o mantener al nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. Sin embargo, los pacientes con anemia sintomática que no se encuentran en diálisis deberán tener una hemoglobina inferior a 10 g/dL para ser considerados aptos para el tratamiento con **EPOYET®**.

EPOYET® no debe ser utilizado como sustituto de una transfusión de emergencia en pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa.

Tratamiento de la anemia en pacientes infectados por VIH tratados con zidovudina.

EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al tratamiento con zidovudina en pacientes infectados con el VIH, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.

Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.

En pacientes con neoplasias metastásicas no mieloides, EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática ocasionada por la administración de quimioterapia. El tratamiento con eritropoyetina ha demostrado reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que recibían quimioterapia concomitante durante un período mínimo de 2 meses.

Epojet® no está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.

Epojet® no está indicado en pacientes que reciben tratamiento con productos hormonales, biológicos o radioterapia sin quimioterapia mielosupresora concomitante.

No está indicado el uso de EPOYET® en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevé curación.

Reducción del número de transfusiones alogénicas en pacientes anémicos sometidos a cirugías programadas.

EPOYET® está indicado en pacientes anémicos (hemoglobina mayor a 10 y menor o igual a 13 g/dl), con alto riesgo de presentar hemorragias perioperatorias, sometidos a cirugías programadas, no cardíacas ni vasculares, para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas alogénicas. Está indicado para pacientes con alto riesgo de necesitar transfusiones perioperatorias, por una probabilidad anticipada de una significativa pérdida de sangre. No está indicado para pacientes anémicos que serán donantes autólogos.

Tratamiento de la anemia del prematuro.

EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia del prematuro en recién nacidos pretérmino con peso de nacimiento entre 750 - 1.500 g y edad gestacional menor a 34 semanas.

Contraindicaciones:

EPOYET® está contraindicado en pacientes con:

1. Hipertensión arterial no controlada.
2. Aplasia pura de serie roja luego de tratamiento previo con epoetina.
3. Hipersensibilidad conocida a la albúmina humana.
4. Hipersensibilidad conocida a productos derivados de líneas celulares de mamíferos.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal

En dos estudios clínicos los pacientes experimentaron mayor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares serios cuando se les administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis, buscando mayores niveles de hemoglobina en comparación a valores

menores (13,5 vs 11,3 g/dL; 14 vs 10 g/dL). Se recomienda individualizar la dosis con el objetivo de alcanzar y mantener los niveles de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dL.

Pacientes con diagnóstico de cáncer

El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis acortó la sobrevida general y/o incrementó el riesgo de progresión tumoral o recurrencia en estudios clínicos en pacientes con cáncer de mama, de cabeza y cuello, linfoides, de pulmón (de células no-pequeñas) y cervicales.

Para minimizar estos riesgos, al igual que el riesgo de eventos serios cardiovasculares, se recomienda utilizar la dosis más baja para evitar la transfusión sanguínea. Con el objetivo de minimizar los riesgos mencionados el nivel de hemoglobina no debe superar los 12 g/dL.

No se debe utilizar epoetina en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.

Pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis en forma preoperatoria para reducir el número de transfusiones alogénicas:

Se ha reportado una mayor incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis sin anticoagulación profiláctica. La profilaxis anticoagulante debe ser considerada cuando se indique un agente estimulante de la eritropoyesis para reducir el número de transfusiones alogénicas.

Inmunogenicidad

Al igual que para todo producto que se administre por vía parenteral, debe tenerse precaución por eventuales reacciones alérgicas que pudieran manifestarse luego de la administración de EPOYET®. En los estudios clínicos se han reportado reacciones alérgicas menores y transitorias. No se observaron reacciones anafilácticas o reacciones alérgicas con el uso de epoetina alfa.

Hematología:

Se ha comunicado exacerbación de la porfiria en pacientes en diálisis tratados con epoetina alfa. Si bien este evento no se observa con frecuencia, deberá tenerse en cuenta en pacientes con antecedentes de porfiria.

Pérdida o disminución de la respuesta

En pacientes que estén recibiendo dosis de mantenimiento y manifiesten disminución o pérdida de la respuesta a la epoetina alfa deben descartarse las siguientes causas:

1. Déficit de hierro
2. Infección, inflamación o neoplasia.
3. Pérdida de sangre oculta por materia fecal.
4. Disfunción de la médula ósea por patología mielodisplasia, etc.)
5. Hemólisis

6. Intoxicación por aluminio
7. Déficit de vitamina B12 o ácido fólico
8. Fibrosis quística.
9. Aplasia pura de la serie roja

Suplemento de hierro

Los requerimientos de hierro pueden incrementarse si los depósitos de hierro existentes fueron empleados para la eritropoyesis y en algunos pacientes puede ser necesario un suplemento de hierro. En algunos pacientes, la suplementación de hierro por la vía oral puede ser insuficiente y requerir la administración de hierro sacarato por vía intravenosa.

Uso pediátrico

Si bien se han realizado múltiples estudios en recién nacidos, lactantes y niños mayores, demostrando que EPOYET® es efectivo y seguro para la prevención y el tratamiento de la anemia, no se ha establecido aún la seguridad de este producto a largo plazo.

Controles de laboratorio

Luego de iniciado el tratamiento, deberá controlarse la hemoglobina o el hematocrito 2 veces por semana hasta alcanzar el valor buscado (10 a 12 g/dL, ó 30 a 36 %, respectivamente). Una vez alcanzado ese valor deberán efectuarse controles semanales, durante cuatro semanas, para determinar si el mismo se mantiene estable. Posteriormente la determinación se hará a intervalos regulares.

Los recuentos de plaquetas, glóbulos blancos y glóbulos rojos y la determinación de la concentración de hemoglobina deberán realizarse en forma regular (cada 4 semanas). Se ha descrito moderado aumento del número de plaquetas en pacientes tratados con EPOYET®, no significativos desde el punto de vista clínico. En pacientes con insuficiencia renal crónica deberán controlarse regularmente los valores de urea, creatinina, potasio, fósforo y ácido úrico, ya que se han observado discretos aumentos de los valores de estos parámetros tanto en pacientes sometidos a diálisis como en aquellos en prediálisis.

Dieta

Al aumentar el hematocrito, se observa una mejoría en el apetito. Por esta razón la ingesta de alimentos en los pacientes en tratamiento con EPOYET® suele aumentar. En estas circunstancias debe tenerse cautela con los valores de potasio, ya que pueden aumentar como consecuencia de la mayor ingesta de alimentos.

Manejo de la diálisis

El tratamiento con EPOYET® provoca un aumento del hematocrito con disminución del volumen plasmático que puede afectar la eficacia de la diálisis. Deben realizarse ajustes de la diálisis para impedir el aumento de los valores de urea, fósforo, potasio y creatinina.

En algunas ocasiones, puede ser necesario aumentar la dosis de heparina durante la diálisis para prevenir la obstrucción de la fístula.

Interacciones:

No existen pruebas que indiquen que el tratamiento con epoetina alfa altere el metabolismo de otros medicamentos.

Los medicamentos que reducen la eritropoyesis pueden reducir la respuesta a la epoetina alfa. Puesto que la ciclosporina se va a los eritrocitos (GR), existe la posibilidad de interacción farmacológica. Si la epoetina alfa se administra concomitantemente con ciclosporina, debe vigilarse las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y la dosis de ciclosporina debe ajustarse a medida que el hematocrito aumente.

No existen pruebas que indiquen una interacción entre la epoetina alfa y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o el factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF) en lo que respecta a la diferenciación hematológica o la proliferación de muestras de biopsia de tumor in vitro.

En pacientes adultas con cáncer de mama metastásico, la coadministración subcutánea de 40.000 UI/mL de epoetina alfa con trastuzumab 6 mg/kg no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética del trastuzumab.

Reacciones adversas:

Pacientes con insuficiencia renal crónica:

a) Hipertensión arterial

Más del 80% de los pacientes en hemodiálisis tienen antecedentes de hipertensión arterial. Cuando se inicia el tratamiento con epoetina alfa debe controlarse estrictamente la tensión arterial de los pacientes y adecuarse los tratamientos antihipertensivos, así como también las restricciones alimentarias. El 25% de los pacientes que reciben epoetina alfa sufren un aumento de la tensión arterial, requiriendo ajustes en la medicación antihipertensiva. Existe una probable relación entre la velocidad de aumento del hematocrito y la exacerbación de la tensión arterial, por lo que se recomienda reducir la dosis de EPOYET® si el hematocrito aumenta más de 2 puntos durante un período de 4 semanas.

b) Aplasia pura de células rojas

Dado que la epoetina alfa es una proteína, algunos pacientes pueden producir anticuerpos contra EPOYET®. Algunos casos de aplasia pura de la serie roja se han asociado con anticuerpos neutralizantes contra productos que contenían epoetina alfa. Todos los enfermos padecían de insuficiencia renal y recibían la droga por vía subcutánea. Dichos pacientes no podrán recibir EPOYET® ni ningún otro producto que contenga epoetina.

c) Eventos trombóticos

Se ha reportado un aumento de fenómenos trombóticos en pacientes en diálisis con patología cardiovascular evidente que recibieron epoetina alfa. Éstos consistieron en trombosis de la fístula arteria-venosa, infarto agudo de miocardio y otros. Los eventos trombóticos se observaron en pacientes asignados a alcanzar valores de hematocrito mayores de 40 %. Asimismo, este grupo tuvo aumento de la mortalidad.

Durante la diálisis los pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de heparina para prevenir la trombosis de la fistula.

Los niveles de hemoglobina mayores que 12 g/dL pueden ser asociados con un riesgo mayor de eventos cardiovasculares.

d) Convulsiones

En ensayos clínicos con epoetina alfa se observó que 2,5% de pacientes adultos en diálisis tratados sufrieron convulsiones, generalmente asociadas a crisis de hipertensión arterial. Debe controlarse estrictamente la tensión arterial antes y durante el tratamiento. La epoetina alfa deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes convulsivos.

Pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis

La exposición de los pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis en ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización es limitada. No se ha notificado ninguna reacción adversa pediátrica específica no mencionada en la tabla anterior, o que no fuera consistente con la enfermedad subyacente.

Pacientes adultos con síndrome mielodisplásico de riesgo bajo o riesgo intermedio-1

En un ensayo clínico, hubo pacientes (4,7%) con eventos trombóticos vasculares (ETVs) (muerte súbita, accidente cerebrovascular isquémico, embolismo y flebitis). Todos los eventos trombóticos vasculares (ETVs) ocurrieron en el grupo de epoetina alfa y durante las primeras 24 semanas del estudio. Tres fueron ETV confirmados, y en el caso restante (muerte súbita), no se confirmó evento tromboembólico. Dos pacientes presentaban factores de riesgo significativos (fibrilación auricular, fallo cardíaco y tromboflebitis).

Pacientes infectados con VIH tratados con zidovudina

A diferencia de los pacientes con insuficiencia renal, en este grupo no se ha reportado exacerbación de la hipertensión arterial, convulsiones ni eventos trombóticos.

Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia:

Se ha observado una mayor incidencia de episodios trombóticos e incremento de mortalidad en pacientes con cáncer de mama que recibían quimioterapia, asignadas a tratamiento con epoetina alfa con el objetivo de mantener niveles elevados de hemoglobina (12 a 14 g/dl).

Albúmina (humana)

EPOYET® contiene albúmina, un derivado de la sangre humana. El riesgo de transmisión de enfermedades virales es extremadamente remoto, basado en los procesos de obtención de la albúmina y de manufactura del producto. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob también es considerado remoto. No han sido identificados casos de transmisión de enfermedades virales por albúmina.

Vía de administración: Intravenosa/Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

Tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica:

No existen pruebas que indiquen una interacción entre la epoetina alfa y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o el factor estimulante de colonias de granulocitos macrófragos (GM-CSF) en lo que respecta a la diferenciación hematológica o la proliferación de muestras de biopsia de tumor in vitro.

En pacientes adultas con cáncer de mama metastásico, la coadministración subcutánea de 40.000 UI/ml de epoetina alfa con trastuzumab 6 mg/kg no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética del trastuzumab.

La insuficiencia renal crónica es un cuadro clínico en el que se observa una progresiva disminución de la función renal en forma irreversible. El tratamiento con epoetina ha demostrado estimular la eritropoyesis en los pacientes con anemia e insuficiencia renal, requieran o no diálisis.

La primera evidencia de la estimulación de la eritropoyesis es el aumento de los reticulocitos a los 8 días de haber iniciado el tratamiento; posteriormente, durante entre la 2° y 6° semanas, se observa el aumento de la hemoglobina y el hematocrito. La velocidad y magnitud de este aumento dependen de la dosis inicial de epoetina alfa, los niveles basales de hematocrito y hemoglobina, las reservas de hierro y las situaciones clínicas que pueden provocar resistencia al tratamiento (estados inflamatorios, infecciosos, etc.). Antes del inicio del tratamiento con Epoyet® deben descartarse otras causas de anemia (ej., déficit de ácido fólico o vitamina B12) y corregir factores concomitantes que puedan agravar la anemia, en especial el déficit de hierro. Por lo tanto, deben realizarse estudios del metabolismo del hierro que incluyan ferremia, capacidad total de saturación y porcentaje de saturación de la transferrina, y ferritina sérica.

Se recomienda que los pacientes tengan una saturación de transferrina mayor al 20% y más de 100 ng/dl de ferritina antes de iniciar el tratamiento con Epoyet®.

Los niveles de hierro deben ser monitoreados y mantenidos en valores adecuados durante el tratamiento con epoetina.

La tensión arterial debe controlarse previo al tratamiento, y monitorearse estrictamente durante el mismo.

La dosis inicial recomendada en pacientes adultos en hemodiálisis es de 50 UI/Kg/dosis por vía i.v o de 40 UI/Kg/dosis vía s.c., tres veces por semana. Luego de cuatro semanas de tratamiento, la dosis debe modificarse de acuerdo al aumento alcanzado en los niveles de hemoglobina:

Si el aumento es de 1 g/dl o mayor: continuar con la misma dosis.

Si el aumento es inferior a 1 g/dl: aumentar la dosis, en incrementos de 25 UI/Kg/dosis.

La dosis máxima sugerida es de 300 UI/Kg tres veces por semana.

Una vez alcanzado el valor deseado, se puede reducir la dosis en un 30% y pasar a la vía s.c. si es que el paciente había iniciado tratamiento por vía i.v.

La dosis de mantenimiento debe ser individualizada para cada paciente.

El 10% de los pacientes en diálisis requiere 25 UI/Kg/dosis tres veces por semana, y otro 10% requiere 200 UI/Kg/dosis tres veces por semana; la dosis promedio de mantenimiento es de 75 UI/Kg/dosis tres veces por semana.

Los ajustes de dosis deben efectuarse a intervalos no menores de 4 semanas, ya que la respuesta al cambio de dosis se evidencia luego de 2 a 6 semanas.

Los pacientes con insuficiencia renal que no requieren diálisis responden al tratamiento de igual manera que los que están en diálisis.

Las dosis recomendadas están entre 75 y 100 UI/Kg/semana; se recomienda usar la vía s.c. En pacientes pediátricos la dosis inicial recomendada es igual a la de los adultos. La dosis de mantenimiento depende del tamaño corporal.

Las dosis usadas habitualmente, en administración tres veces por semana, son:

- a) Peso inferior a 10 kg: 75 a 150 UI/Kg/dosis;
- b) Peso entre 10 y 30 kg: 60 a 150 UI/Kg/dosis;
- c) Peso superior a 30 kg: 30 a 100 UI/Kg/dosis.

La dosis debe reducirse gradualmente hasta el valor más bajo que permita mantener hematocrito y hemoglobina en los niveles deseados.

Pacientes infectados por el virus VIH tratados con Zidovudina:

En esta población de pacientes, la epoetina aumenta el hematocrito y reduce las necesidades transfusionales entre el 1ro y el 4to mes de tratamiento.

Existen dos regímenes de administración de EPOYET® que pueden emplearse:

Anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:

Si los valores de hematocrito exceden el 40%, la administración de EPOYET® puede interrumpirse hasta que dicho valor llegue a 36%. La dosis debe reducirse en un 25% cuando se reanude el tratamiento y luego evaluar si el hematocrito se mantiene en los valores deseados.

La dosis debe reducirse gradualmente hasta el valor más bajo que permita mantener hematocrito y hemoglobina en los niveles deseados.

Epoyet® reduce el requerimiento transfusional y aumenta el hematocrito en los pacientes VIH positivos tratados con zidovudina, dando como resultado un aumento significativo en la calidad de vida. Los pacientes con niveles de eritropoyetina endógena inferiores a 500 mU/ml responden mejor al tratamiento, por lo que se recomienda realizar un dosaje de eritropoyetina previo al mismo. La dosis inicial recomendada es de 100 UI/Kg/dosis en adultos y 150 UI/Kg/dosis en niños, tres veces por semana, por vía i.v. o s.c. durante 8 semanas.

La respuesta puede evaluarse a las 4 semanas de tratamiento. En caso de no obtenerse una respuesta satisfactoria, esta dosis se puede incrementar de a 50 UI/Kg hasta un máximo de 300 UI/Kg tres veces por semana.

La respuesta al tratamiento con epoetina alfa puede disminuir en presencia de infecciones o episodios inflamatorios. Si los valores de hematocrito exceden el 40%, la administración de EPOYET® puede interrumpirse hasta que dicho valor llegue a 36%. La dosis debe reducirse en un 25% cuando se reanude el tratamiento y luego evaluar si el hematocrito se mantiene en los valores deseados.

Anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:

En esta población de pacientes, la epoetina aumenta el hematocrito y reduce las necesidades transfusionales entre el 1ro y el 4to mes de tratamiento.

Existen dos regímenes de administración de EPOYET® que pueden emplearse:

a) Administración tres veces por semana: La dosis inicial recomendada es de 150 UI/Kg/dosis tres veces por semana por vía s.c.

En caso de no obtenerse respuesta a las 8 semanas, la dosis se puede aumentar de a 50 UI/Kg/dosis hasta un máximo de 300 UI/Kg/dosis tres veces por semana.

Si la hemoglobina llega a 12 g/dl o aumenta más de 1 g/dl en un período de 2 semanas, reducir la dosis en un 25%. Si los valores de hematocrito exceden el 40%, la administración puede interrumpirse hasta que dicho valor llegue a 36%.

La dosis debe reducirse en un 25% cuando se reanude el tratamiento y luego evaluar si el hematocrito se mantiene en los valores deseados.

En el caso de pacientes pediátricos cuyas edades oscilan entre los 6 meses y 18 años, las dosis reportadas fueron de 25 a 300 UI/Kg i.v. o s.c., tres a siete veces por semana.

b) Administración en dosis única semanal: La dosis inicial en adultos es de 40.000 UI, vía s.c., una vez por semana. Si luego de 4 semanas la hemoglobina no aumentó 1 g/dl, en ausencia de transfusión, la dosis de EPOYET® debe aumentarse a 60.000 UI. Si el tratamiento con EPOYET® produce una respuesta rápida, por ejemplo un aumento de hemoglobina mayor de 1 g/dl en un periodo de 2 semanas, la dosis debe reducirse en un 25%.

La administración de EPOYET® debe interrumpirse si el valor de hemoglobina excede 13 g/dl, y reiniciarse con una dosis reducida en un 25% cuando la hemoglobina haya descendido a un nivel inferior a 12 g/dl. Se recomienda discontinuar el tratamiento aproximadamente a las 4 semanas de haber terminado la quimioterapia. Si los pacientes no han respondido satisfactoriamente a la dosis semanal de 60.000 UI luego de 4 semanas, es poco probable que respondan a dosis mayores de EPOYET®. En pacientes pediátricos se han utilizado dosis semanales de 10.000 a 20.000 UI.

c) Transfusión autóloga: En pacientes con cirugía electiva (cadera, rodilla, etc.) en programa de autotransfusión se demostró que la utilización de epoetina alfa permite reducir la necesidad de transfusiones alogénicas.

La principal variable predictiva de respuesta al tratamiento es el valor de hemoglobina previo a la cirugía; los pacientes con niveles entre 10 y 13 g/dl son los que más se benefician con esta terapia. La dosis inicial es de 300 UI/Kg/día por vía s.c., comenzando 10 días antes de la cirugía y continuando hasta 4 días posteriores a la misma.

Como esquema alternativo, puede administrarse en dosis únicas semanales de 600 UI/Kg vía s.c., los días 21, 14 y 7 previos a la cirugía y la cuarta dosis el día de la cirugía.

Todos los pacientes deben recibir un suplemento de hierro adecuado, cuya administración deberá iniciarse a más tardar al comienzo del tratamiento con EPOYET® y continuar durante todo el curso del mismo.

d) Anemia del prematuro: El uso de EPOYET® en la anemia del prematuro reduce los requerimientos transfusionales, medidos tanto en el número de pacientes transfundidos como en el volumen de sangre transfundido. La dosis recomendada es de 250 UI/Kg tres veces por semana, por vía s.c., a partir de la segunda semana de vida y durante ocho semanas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto de Versión 06/2023 allegado mediante Radicado 20231196357.

Finalmente, la Sala considera que para continuar con el proceso de transición normativa al Decreto 1782 de 2014, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-(PGR), una vez revisado el Plan de Gestión de Riesgo presentado versión 3 para el producto Epoyet se solicita aclarar cuales son los Riesgos identificados importantes, Riesgos potenciales importantes y la información faltante teniendo en cuenta que en el formato ASS-RSA-FM110 en el apartado 7.2. Especificaciones de seguridad: Sinopsis del perfil de seguridad aparecen unos riesgos en el numeral 7.3. Plan de Farmacovigilancia (Actividades de farmacovigilancia proporcionales al riesgo del medicamento) Aparecen otros riesgos y en el documento Plan de gestión de riesgo aparecen otros diferentes.

3.6.6. ROTATEQ® VACUNA ORAL PENTAVALENTE CONTRA ROTAVIRUS

Expediente : 19972534
Radicado : 20231200011
Fecha : 28/07/2023
Interesado : MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S.

371

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Cada 2 mL de solución oral contiene: Serotipos Recombinantes de Rotavirus G1: $\geq 2,2 \times 10^6$ UI/dosis; G2: $\geq 2,8 \times 10^6$ UI/dosis; G3: $\geq 2,2 \times 10^6$ UI/dosis; G4: $\geq 2,00 \times 10^6$ UI/dosis y P1: $\geq 2,3 \times 10^6$ UI/dosis

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

RotaTeq® es una vacuna oral pentavalente indicada para prevenir la gastroenteritis por rotavirus en bebés y niños causada por los serotipos G1, G2, G3, G4 y los serotipos G que contienen P1A[8] (como el G9). RotaTeq® se puede administrar tan pronto como a las seis semanas de edad.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 032023 revisada en julio 2023 (LPI-V260-OS-032023) allegado mediante radicado 20231200011
- IPP Versión 032023 revisada en julio 2023 (LPI-V260-OS-032023) allegado mediante radicado 20231200011

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231200011 se solicita evaluación farmacológica, inserto Versión 032023 revisada en julio 2023 (LPI-V260-OS-032023) e IPP Versión 032023 revisada en julio 2023 (LPI-V260-OS-032023) para el producto Rotateq® para continuar con el proceso de actualización del registro sanitario.

El interesado allega la documentación requerida para la actualización de la información del registro sanitario. Las indicaciones consignadas en el formato corresponden a las previamente aprobadas. Se anexa el PSUR (noviembre 2021 - noviembre 2022), el cual es consistente con el perfil de eficacia y seguridad de la vacuna contra el rotavirus, viva, oral, pentavalente, indicada para la prevención de la gastroenteritis por rotavirus en lactantes y niños, causada por los serotipos G1, G2, G3, G4 y los serotipos G que contienen P1A. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto en referencia con la siguiente información:

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones:

RotaTeq® es una vacuna oral pentavalente indicada para prevenir la gastroenteritis por rotavirus en bebés y niños causada por los serotipos G1, G2, G3, G4 y los serotipos G que

372

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

contienen P1A[8] (como el G9). RotaTeq® se puede administrar tan pronto como a las seis semanas de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Los individuos que después de recibir una dosis de RotaTeq® presenten síntomas que sugieran hipersensibilidad no deben recibir ninguna otra dosis de RotaTeq®.

Los individuos con Síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID por sus siglas en inglés). En experiencia posmercado se han reportado en infantes con SCID, casos de gastroenteritis asociados con el virus de la vacuna.

Precauciones y advertencias:

Medidas adecuadas de tratamiento, incluyendo inyección de epinefrina (1:1000), deben estar disponibles para uso inmediato en caso de que ocurra una reacción anafiláctica.

No hay datos disponibles de estudios clínicos sobre la seguridad o la eficacia relacionados con la administración de RotaTeq® en:

1. Pacientes inmunocomprometidos como:
 - individuos con malignidades o con inmunodeficiencia de cualquier otro tipo;
 - individuos que reciben terapia inmunosupresora;
2. Individuos infectados con VIH; o
3. Individuos que han recibido una transfusión de sangre o productos sanguíneos, incluyendo las inmunoglobulinas, dentro de los últimos 42 días.

No se observó diseminación fecal de cepas de la vacuna en un pequeño subgrupo de bebés con condiciones médicas serias (por ejemplo, fibrosis quística, retraso del crecimiento, cáncer, cardiopatía congénita y neutropenia) que fueron diagnosticados después de su ingreso al estudio.

Los profesionales de la salud pueden querer considerar estos datos al evaluar los beneficios y los riesgos potenciales de administrar RotaTeq® a bebés con condiciones médicas serias, teniendo en cuenta que a los cinco años de edad casi todos los niños están infectados con rotavirus de origen natural.

En los estudios clínicos no se administró RotaTeq® a bebés de los que se sabía que convivían con personas inmunodeficientes. En estos estudios, RotaTeq® se eliminó en las heces del 8,9% de los vacunados casi exclusivamente en la semana siguiente a la dosis 1, y en un solo receptor de la vacuna (0,3%) después de la dosis 3. Después de la comercialización se ha observado transmisión de cepas del virus de la vacuna a contactos no vacunados. RotaTeq® se debe administrar con precaución a quienes tienen contactos cercanos inmunodeficientes, como:

- Individuos con malignidades o con inmunodeficiencia de cualquier otro tipo; o;
- Individuos que reciben terapia inmunosupresora.

Sin embargo, como a los 5 años de edad casi todos los niños han sido infectados con rotavirus de origen natural, la vacunación de los bebés puede disminuir el riesgo de exposición de los contactos domésticos inmunodeficientes al rotavirus de origen natural. El profesional de la salud debe evaluar los riesgos y beneficios potenciales de administrar RotaTeq® a bebés que tienen contactos inmunodeficientes cercanos.

En los estudios clínicos no se incluyeron bebés con enfermedad gastrointestinal activa, diarrea crónica o retraso del crecimiento, o antecedentes de desórdenes abdominales congénitos o intususcepción.

Se puede considerar con precaución la administración de RotaTeq® a estos bebés cuando, en la opinión del médico, no administrarles la vacuna representa un riesgo mayor.

En la vigilancia post-comercialización mundial, se han reportado casos de intususcepción en asociación temporal con RotaTeq®.

Cualquier infección aguda o enfermedad febril puede ser un motivo para posponer la administración de RotaTeq®, excepto cuando, en la opinión del médico, no administrar la vacuna representa un riesgo mayor. La fiebre de bajo grado en sí misma y la infección leve de las vías respiratorias superiores, no son contraindicaciones para la vacunación con RotaTeq®.

Como sucede con cualquier vacuna, la vacunación con RotaTeq® puede no dar como resultado una protección completa en todos los vacunados.

Los estudios clínicos no fueron diseñados para evaluar el nivel de protección proporcionado por solo una o dos dosis de RotaTeq®. Los análisis post hoc de los datos de un gran estudio clínico sugieren que RotaTeq® provee protección contra hospitalizaciones y visitas al departamento de urgencias por gastroenteritis por rotavirus durante la administración de series de vacunación de tres dosis iniciando a los 14 días después de la dosis 1.

No hay datos clínicos disponibles para RotaTeq® cuando se administra después de la exposición al rotavirus.

Interacciones:

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Reacciones adversas:

71.725 bebés se evaluaron en tres estudios clínicos controlados con placebo incluyendo 36.165 bebés que recibieron RotaTeq® y 35.560 bebés que recibieron placebo. Se contactó a los padres/tutores los días 7, 14 y 42 después de cada dosis acerca de intususcepción o cualquier otro evento adverso serio.

La vacuna es generalmente bien tolerada.

En un estudio a gran escala de eficacia y seguridad, controlado con placebo de rotavirus (REST, por sus siglas en inglés) (34.837 receptores de la vacuna y 34.788 receptores de placebo), RotaTeq® no aumentó el riesgo de intususcepción en comparación con el placebo (ver tabla 1). Se empleó una supervisión activa para identificar casos potenciales de intususcepción los días 7, 14 y 42 después de cada dosis, y cada 6 semanas a partir de entonces durante 1 año después de la primera dosis.

No hubo casos confirmados de intususcepción durante el periodo de 42 días después de la primera dosis, ni agrupamiento de casos entre los vacunados en ningún periodo de tiempo después de cualquiera de las dosis.

Después del periodo de seguimiento de seguridad de un año, se reportaron 4 casos de intususcepción en niños que habían recibido placebo durante el estudio.

Tabla 1

Casos confirmados de intususcepción en los vacunados con RotaTeq® en comparación con los que recibieron el placebo en el estudio REST

| | RotaTeq® (n=34.837) | Placebo (n=34.788) |
|---|---------------------|--------------------|
| Casos confirmados de intususcepción dentro de los 42 días después de cada dosis | 6 | 5 |
| Riesgo Relativo (CI del 95%)† | 1,6 (0,4, 6,4) | - |
| Casos confirmados de intususcepción dentro de los 365 días después la dosis uno | 13 | 15 |
| Riesgo Relativo (CI del 95%) | 0,9 (0,4, 1,9) | - |

† Riesgo relativo e intervalo de confianza del 95% basado en el criterio de término del diseño secuencial de grupo empleado en el estudio REST.

La enfermedad de Kawasaki se reportó en los estudios clínicos de fase III en <0.1% (5/36.150) de los receptores de la vacuna y <0.1% (1/35.536) de los receptores de placebo dentro de los 42 días de cualquier dosis (no es estadísticamente significativo).

Tabla de resumen de reacciones adversas tras la administración de RotaTeq® en estudios clínicos y notificaciones post-comercialización

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes en los estudios clínicos en el grupo que recibió la vacuna se enlistan a continuación según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

Según los datos agrupados de 3 ensayos clínicos en los que 6.130 bebés recibieron RotaTeq® y 5.560 recibieron placebo, las reacciones adversas enlistadas ocurrieron con una incidencia entre un 0,2 % y 2,5 % superior en quienes recibieron RotaTeq® comparado con los que recibieron placebo.

Las frecuencias se reportan como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), Muy raras ($< 1/10,000$), Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Reacciones adversas tras la administración de RotaTeq® en estudios clínicos y notificaciones post-comercialización (en cursiva) | | |
|---|-----------------|--|
| Sistema de clasificación de Órganos | Frecuencia | Reacción Adversa/Evento |
| Infecciones e infestaciones | Frecuentes | Infección del tracto respiratorio superior |
| | Poco frecuentes | Nasofaringitis, otitis media |
| Trastornos del sistema inmunológico | Desconocidas | <i>Reacción anafiláctica[‡]</i> |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Raras | Broncoespasmo |
| Trastornos Gastrointestinales | Muy frecuentes | Diarrea, vómito |
| | Poco frecuentes | <i>Hematoquecia[†]</i> , Dolor abdominal superior |
| | Muy Raras | <i>Intususcepción^{º*}</i> |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Poco frecuentes | Erupción |
| | Raras | <i>Urticaria[†]</i> |
| | Desconocidas | <i>Angioedema[‡]</i> |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes | Pirexia |
| | Desconocidas | <i>Irritabilidad[‡]</i> |

[†] Está reacción adversa se identificó a través de la vigilancia post- comercialización.

La categorización de la frecuencia se estimó con base en estudios clínicos relevantes.

^º La categorización de la frecuencia se estimó con base en datos de estudio observacional.

* Ver la sección V.

[‡] Eventos adversos post-comercialización (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Estudio observacional de vigilancia de la seguridad post- comercialización

En un estudio observacional post- comercialización prospectivo realizado usando una gran base de datos de reclamos médicos, se analizaron los riesgos de intususcepción o enfermedad de Kawasaki que resultaron en visitas al departamento de urgencias u hospitalizaciones durante los 30 días siguientes a cualquier dosis de la vacuna en 85.150

376

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

bebés que recibieron una o más dosis de RotaTeq®. Expedientes médicos fueron revisados para confirmar estos diagnósticos. Además, la seguridad general fue monitoreada por medio de una búsqueda electrónica en una base de datos de registros automatizados para todas las visitas al departamento de urgencias y hospitalizaciones. El estudio incluyó un Comité de Monitoreo de Seguridad independiente y externo.

Durante el período de seguimiento de 0 a 30 días después de la vacunación, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de intususcepción o enfermedad de Kawasaki en comparación con las tasas de base esperadas. Además, no hubo un incremento estadísticamente significativo del riesgo de estos eventos adversos durante el período de seguimiento de 0 a 30 días al compararlo con los 17.433 persona-años de seguimiento entre los bebés que recibieron RotaTeq® (n=85.150), con los 12.339 persona-años del seguimiento entre un grupo control concurrente de bebés que recibieron DTaP pero no RotaTeq® (n=62.617). Hubo 6 casos confirmados de intususcepción en los bebés vacunados con RotaTeq® comparado con 5 entre los controles concurrentes vacunados con DTaP (riesgo relativo= 0,8, 95% CI: 0,22-3,52). Se identificó un caso de enfermedad de Kawasaki confirmado en el expediente entre los bebés vacunados con RotaTeq® y un caso de enfermedad de Kawasaki confirmado en el expediente entre los controles concurrentes con DTaP (riesgo relativo= 0,7, 95% CI: 0,01-55,56). En los análisis generales de seguridad, el Comité de Monitoreo de Seguridad no identificó ningún problema de seguridad específico.

Vía de administración: Oral.

Dosificación y Grupo etario:
PARA USO ORAL ÚNICAMENTE. NO PARA INYECCIÓN.

Posología

La serie de vacunación consiste en tres dosis líquidas de RotaTeq® listas para ser usadas, administradas oralmente a los bebés.

La primera dosis de RotaTeq® debe ser administrada de las 6 a las 12 semanas de edad; las dosis subsecuentes deben ser administradas en intervalos de por lo menos cuatro semanas entre cada dosis.

No hay restricciones sobre el consumo de alimentos o líquidos del bebé, incluyendo la leche materna, ni antes ni después de la vacunación con RotaTeq®.

RotaTeq® se puede administrar a bebés prematuros de acuerdo con su edad cronológica. Si por cualquier razón se administra una dosis incompleta (por ejemplo, si el bebé escupe o regurgita la vacuna), no se recomienda una dosis de reemplazo, ya que tal dosificación no se estudió en los estudios clínicos.

El bebé debe continuar recibiendo las dosis restantes en la serie recomendada.






La vacuna debe administrarse por vía oral sin mezclarla con ninguna otra vacuna o solución.

377

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No reconstituir ni diluir.

Cada dosis se suministra en un recipiente que contiene un tubo de dosificación comprimible plástico sin látex, con un tapón giratorio, que permite la administración oral directa. El tubo de dosificación está contenido dentro de una bolsa.

| Para administrar la vacuna: | |
|---|---|
|  | Rasgar la bolsa y sacar el tubo de dosificación. |
|  | Retire el líquido de la punta dispensadora sosteniendo el tubo verticalmente y golpeando suavemente el tapón. |
|  | Abra el tubo dosificador con dos movimientos sencillos: 1. Perfore la punta dispensadora enroscando el tapón en el sentido de las manecillas del reloj hasta que quede apretado. |
|  | 2. Retire el tapón girándolo en sentido contrario a las manecillas del reloj. |
|  | Administre la dosis vertiendo suavemente el líquido en la boca del bebé hacia el interior de la mejilla, hasta que el tubo de dosificación esté vacío. (Puede quedar una gota residual en la punta del tubo). |
| | Deseche el tubo vacío y el tapón en un recipiente aprobado para desechos biológicos, de acuerdo con las regulaciones locales. |

Uso con otras vacunas

RotaTeq® puede administrarse con las vacunas contra la difteria y el toxoide tetánico y la tos ferina acelular (DTaP por sus siglas en inglés), con la vacuna contra la poliomielitis de virus inactivado u oral (IPV u OPV por sus siglas en inglés), con la vacuna conjugada contra Haemophilus influenzae tipo b, con la vacuna contra la hepatitis B, con la vacuna antineumocócica conjugada, con la vacuna conjugada contra meningococo grupo C y con vacunas hexavalentes.

La administración concomitante de RotaTeq® y la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV por sus siglas en inglés) no afecta la respuesta inmune a los antígenos del poliovirus. Aunque la administración concomitante de OPV puede reducir algunas respuestas inmunes a la vacuna contra rotavirus, hay evidencia de que se mantiene un nivel alto de eficacia contra la gastroenteritis severa por rotavirus. Las respuestas inmunes a RotaTeq® no son afectadas cuando OPV se administra dos semanas después de RotaTeq®.

378

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Embarazo y lactancia:

Embarazo

RotaTeq® es una vacuna pediátrica y no está indicada para usarse en adultos. No se han hecho estudios adecuados y bien controlados en mujeres o animales.

Madres en período de lactancia

Como RotaTeq® es una vacuna pediátrica y no está indicada para usarse en adultos, no hay información disponible sobre la seguridad de la vacuna cuando se utiliza durante la lactancia.

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 032023 revisada en julio 2023 (LPI-V260-OS-032023) y la información para prescribir Versión 032023 revisada en julio 2023 (LPI-V260-OS-032023) allegados mediante Radicado 20231200011 revisada en julio 2023 (LPI-V260-OS-032023).

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4.0 del producto ROTATEQ® 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.

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.

Finalmente, la Sala considera que para continuar con el proceso de transición normativa al Decreto 1782 de 2014, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.7. HAEMATE - P1000 U.I.

Expediente : 34338
Radicado : 20231235548

379

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fecha : 04/09/2023
Interesado : CSL BEHRING COLOMBIA, S.A.S.

Composición:

Cada vial de Haemate P 2400 UI FVW/1000 UI FVIII contiene nominalmente: 1000 UI de factor VIII de coagulación humano (FVIII).
2400 UI de factor de von Willebrand (FVW).
Tras la reconstitución con 15 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 66,6 UI/ml de FVIII y 160 UI/ml de FVW.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Enfermedad de von Willebrand (EVW)

Profilaxis y tratamiento de hemorragias o sangrados quirúrgicos en pacientes con EVW, cuando el tratamiento sólo con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado.

Hemofilia A

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII).

Este producto puede usarse para el tratamiento de la ineficiencia adquirida de Factor VIII y para el tratamiento de pacientes con anticuerpos frente al Factor VIII.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión Agosto de 2018 allegado mediante radicado 20231235548
- IPP Versión 14.0 del 16 de marzo de 2022 allegado mediante radicado 20231235548

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el Radicado 20231235548 referente al producto HAEMATE - P1000 U.I., forma farmacéutica en polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión, cuya composición de cada vial de Haemate P 2400 UI FVW/1000 UI FVIII contiene nominalmente: 1000 UI de factor VIII de coagulación humano (FVIII) y 2400 UI de factor de von Willebrand (FVW). Tras la reconstitución con 15 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 66,6 UI/ml de FVIII y 160 UI/ml de FVW.

La Sala de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de evaluación farmacológica, inserto Versión Agosto de

380

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2018 e información para prescribir -IPP- Versión 14.0 del 16 de marzo de 2022, ambos allegados mediante Radicado 20231235548.

En concreto el interesado hace una solicitud unificada de evaluación farmacológica y actualización al registro sanitario de medicamento biológico – hemoderivado por la vía del Decreto 2106/2019, para las indicaciones:

Enfermedad de von Willebrand (EVW):

Profilaxis y tratamiento de hemorragias o sangrados quirúrgicos en pacientes con EVW, cuando el tratamiento sólo con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado.

Hemofilia A:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII).

Este producto puede usarse para el tratamiento de la ineficiencia adquirida de Factor VIII y para el tratamiento de pacientes con anticuerpos frente al Factor VIII.

Como soporte adjunta la información preclínica y clínica que en su momento se utilizó para la aprobación del registro sanitario inicial, con datos vigentes de un perfil eficacia y seguridad adecuado.

Adjunta documento informe periódico de seguridad (PSUR) del 8 de octubre de 2021 al 7 de octubre de 2022, indicando que a esa fecha se encuentra aprobado en 54 países; durante el periodo evaluado se comercializaron 321,742,320 UI del medicamento con un acumulado desde 1990 de 7,484,210,2690 UI. Se han identificado los riesgos de desarrollo de inhibidores de FVIII/VWF, eventos tromboembólicos, reacciones de hipersensibilidad y transmisión de agentes infecciosos, sin que ello signifique cambios en el perfil beneficio/riesgo.

Por lo anterior, la Sala considera aprobar la evaluación farmacológica de la concentración de cada vial de Haemate P 2400 UI FVW/1000 UI FVIII contiene nominalmente: 1000 UI de factor VIII de coagulación humano (FVIII) y 2400 UI de factor de von Willebrand (FVW). Tras la reconstitución con 15 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 66,6 UI/ml de FVIII y 160 UI/ml de FVW, en las indicaciones solicitadas.

Composición:

Cada vial de Haemate P 2400 UI FVW/1000 UI FVIII contiene nominalmente: 1000 UI de factor VIII de coagulación humano (FVIII).

2400 UI de factor de von Willebrand (FVW).

Tras la reconstitución con 15 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 66,6 UI/ml de FVIII y 160 UI/ml de FVW.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

381

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

***Enfermedad de von Willebrand
(EVW)***

Profilaxis y tratamiento de hemorragias o sangrados quirúrgicos en pacientes con EVW, cuando el tratamiento sólo con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado.

Hemofilia A

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII).

Este producto puede usarse para el tratamiento de la ineficiencia adquirida de Factor VIII y para el tratamiento de pacientes con anticuerpos frente al Factor VIII.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con Haemate P.

Se debe recomendar a los pacientes que interrumpan el uso del medicamento inmediatamente y contacten con un médico si aparecen síntomas de hipersensibilidad. Los pacientes deben ser informados sobre la aparición de síntomas precoces de reacciones de hipersensibilidad incluyendo, habones, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se seguirán las pautas médicas estándar para el tratamiento del shock.

Haemate P contiene hasta 70 mg de sodio por 1000 U.I., para tener en cuenta en pacientes con dieta baja en sodio.

Enfermedad de von Willebrand

Existe el riesgo de aparición de eventos trombóticos, especialmente en pacientes con factores de riesgo conocidos, clínicos o de laboratorio. Por lo tanto, estos pacientes de riesgo deben ser controlados para detectar la aparición de signos precoces de trombosis. De acuerdo con las actuales recomendaciones, debe instaurarse una profilaxis para prevenir tromboembolismos venosos.

Cuando se usan preparados de factor de von Willebrand que contienen factor VIII, el médico responsable del tratamiento deberá tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un incremento excesivo del factor VIII:C. En los pacientes a los que se les administran medicamentos que contienen el factor de von Willebrand y el factor VIII, se deberán controlar los niveles plasmáticos de factor VIII:C, para evitar que se produzca un aumento excesivo de los niveles plasmáticos de factor VIII:C, lo que incrementa el riesgo de eventos trombóticos.

Pacientes con la enfermedad de von Willebrand, y especialmente los pacientes con el tipo 3 de esta enfermedad, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor de von Willebrand. Cuando no se alcancen los niveles plasmáticos esperados de actividad de FVW:RCo, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, deberá realizarse una prueba apropiada para determinar la presencia de inhibidores del factor de von Willebrand. En pacientes con títulos altos de inhibidores, la terapia puede ser no efectiva, por lo que deberán considerarse otras opciones terapéuticas.

Hemofilia A Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 50 días de exposición pero continúa durante toda la vida aunque el riesgo es poco frecuente.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

Seguridad viral

Las medidas estándar para evitar infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, cribaje de las donaciones individuales y mezclas de plasma para marcadores específicos de infección, así como la inclusión de procedimientos efectivos en el proceso de fabricación para la inactivación/eliminación viral. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida y otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus no encapsulado de la hepatitis A (VHA).

Los procedimientos de inactivación/eliminación pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y para sujetos con inmunodeficiencia o con eritropoyesis incrementada (p. ej. con anemia hemolítica).

Se recomienda la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban regularmente o repetidamente medicamentos con factor VIII/von Willebrand derivados de plasma humano.

Se recomienda que cada vez que se administre Haemate P a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Contenido en sodio

Haemate P 1200 UI VWF/500 UI FVIII contiene 26 mg de sodio por vial, equivalente a 1,3% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Haemate P 2400 UI VWF/1000 UI FVIII contiene 52,5 mg de sodio por vial, equivalente a 2,6% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Interacciones:

No se conocen interacciones del FVW y FVIII con otros medicamentos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas siguientes se basan en la experiencia acumulada tras la comercialización.

Resumen del perfil de seguridad

Durante el tratamiento con Haemate P en adultos y adolescentes pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas:

Reacciones de hipersensibilidad y alérgicas, acontecimiento tromboembólico y pirexia. Además, los pacientes pueden desarrollar inhibidores del FVIII y FVW.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Las frecuencias se han evaluado según el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); desconocida (la frecuencia no se puede asignar por los datos disponibles).

| SCO MedDRA | Reacción adversa | Frecuencia |
|---|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Hipervolemia Hemólisis Inhibición del FVW Inhibición del FVIII | Desconocida Desconocida Muy rara Poco frecuentes (PTP)* Muy frecuentes (PUP)* |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fiebre | Muy rara |
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad (reacciones alérgicas) | Muy rara |
| Trastornos vasculares | Trombosis Acontecimientos tromboembólicos | Muy rara Muy rara |

* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Cuando se necesitan dosis muy grandes o de una frecuencia de administración elevada, cuando hay presencia de inhibidores o cuando hay implicados cuidados pre o posquirúrgicos, todos los pacientes deben ser supervisados acerca de la aparición de síntomas de hipervolemia. Además, en aquellos pacientes con grupos sanguíneos A, B y AB debe controlarse si hay síntomas de hemólisis intravascular y/o disminución de los valores de hematocrito.

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

En raras ocasiones se ha observado fiebre.

- **Trastornos del sistema inmunológico**

Se ha observado muy raramente hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el punto de perfusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habones, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, respiración dificultosa), que en algunos casos puede progresar a anafilaxia grave (incluyendo shock anafiláctico).

Enfermedad de von Willebrand

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Los pacientes con EVW, especialmente los que padecen la enfermedad tipo 3, muy raramente pueden desarrollar anticuerpos neutralizadores (inhibidores) del FVW. Si se desarrollan estos inhibidores, el trastorno se manifestará como una respuesta clínica inadecuada. Estos anticuerpos pueden aparecer al mismo tiempo que las reacciones anafilácticas. Por lo tanto, debe evaluarse la presencia de un inhibidor en los pacientes que experimentan reacción anafiláctica.

En todos estos casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia.

- **Trastornos vasculares**

Existe riesgo de aparición de episodios trombóticos, en particular en pacientes con factores de riesgo conocidos clínicos o de laboratorio.

En pacientes que reciben productos con FVW, unos niveles plasmáticos excesivos de FVIII:C pueden aumentar el riesgo de efectos trombóticos.

Hemofilia A

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Haemate P, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En estos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Para información sobre la seguridad viral ver sección Población pediátrica

En niños, se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas sea la misma que en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Vía de administración: Vía intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento de la enfermedad de von Willebrand y de la hemofilia A debe estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación.

Posología

Enfermedad de Von Willebrand (EVW).

Es importante calcular la dosis utilizando el número de UI de FVW:RCo especificado. Por lo general, la administración de 1 UI de FVW:RCo/Kg de peso corporal incrementa los niveles circulantes de FVW:RCo en 0,02 UI/ml, lo que representa un aumento del 2%. Deben alcanzarse niveles superiores a 0,6 UI de FVW:RCo/ml (60%) y niveles superiores a 0,4 UI de FVIII:C/ml (40%).

Las dosis recomendadas para conseguir la hemostasia son 40 - 80 UI de FVW:RCo/kg de peso y 20 - 40 UI de FVIII:C/kg de peso.

En ciertos casos puede requerirse una dosis inicial de 80 UI de factor de von Willebrand, especialmente en aquellos pacientes con una enfermedad de von Willebrand tipo 3, en los que la terapia de mantenimiento de niveles adecuados puede requerir dosis superiores a las que demandan los otros tipos de enfermedad de von Willebrand.

Prevención de hemorragias en casos de cirugía o lesiones graves: para prevenir sangrados profusos durante o después de cirugía, la administración del producto debe iniciarse de 1 a 2 horas antes de comenzar la cirugía.

Una dosis adecuada debe repetirse a intervalos de 12 a 24 horas. La dosis y la duración del tratamiento dependen del estado clínico del paciente, del tipo y gravedad del sangrado y de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C.

Cuando se administran productos que contienen factor VIII y factor de von Willebrand, el médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede ocasionar un incremento excesivo del FVIII:C. Después de un tratamiento de 24 - 48 horas, y a fin de evitar un incremento indeseable del FVIII:C, deberá considerarse una reducción de las dosis y/o un aumento de los intervalos entre administraciones, o el uso de productos de factor de von Willebrand que contengan bajos niveles de Factor VIII.

Población Pediátrica

La posología en pediatría se basa en el peso corporal y por lo tanto sigue, generalmente, las mismas directrices que se usan para los adultos. La frecuencia de administración debe estar siempre orientada a conseguir la eficacia clínica en cada caso particular.

Hemofilia A

Monitorización del tratamiento

Durante el curso del tratamiento se recomienda controlar adecuadamente los niveles de factor VIII para determinar la dosis a administrar y la frecuencia de las perfusiones repetidas. La respuesta individual de los pacientes a la terapia con factor VIII puede variar, alcanzándose diferentes niveles de recuperación in vivo y demostrándose distintas semividas. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso.

En el caso de intervenciones de cirugía mayor, es indispensable monitorizar con precisión la terapia de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII).

Cuando se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII en plasma pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo aPTT como por el estándar de referencia utilizado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados del ensayo obtenidos mediante un ensayo de coagulación de una etapa basado en aPTT y el ensayo cromogénico según Ph. Eur. Esto es importante particularmente cuando se cambian el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

La dosis y duración de la terapia de sustitución dependen del grado de la deficiencia de factor VIII, de la localización y gravedad de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

Es importante calcular la dosis utilizando el número de UI de FVIII:C especificado.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente para concentrados de factor VIII. La actividad plasmática de factor VIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en Unidades Internacionales (en relación con un estándar internacional para factor VIII en plasma).

La actividad de una unidad internacional de factor VIII es equivalente a la cantidad del factor VIII contenido en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en la observación empírica de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal eleva la actividad plasmática de factor VIII en aproximadamente un 2% de la actividad normal (2 UI/dl). La dosis necesaria se determina mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Unidades necesarias} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de FVIII (\% o UI/dl)} \times 0,5$$

La dosis y la frecuencia de la administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.

En el caso de episodios hemorrágicos como los detallados a continuación, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad establecido (en % de plasma normal o UI/dl) en el período correspondiente. Puede emplearse la siguiente tabla como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

| Grado de hemorragia / tipo de cirugía | Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl) | Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días) |
|---|--|--|
| Hemorragia | | |
| Hemartrosis precoz, sangrado muscular o de la cavidad bucal | 20 - 40 | Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día, hasta que la hemorragia se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización adecuada de la herida. |
| Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma | 30 - 60 | Repetir la perfusión cada 12 - 24 horas, durante 3 - 4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto. |
| Hemorragias con riesgo vital | 60 - 100 | Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta que desaparezca el riesgo. |
| Cirugía | | |
| Menor incluyendo la extracción dental | 30 - 60 | Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida. |
| Mayor | 80 - 100 (pre y postoperatorio) | Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta la adecuada cicatrización de la herida, y luego terapia durante un mínimo de 7 días para mantener una actividad de factor VIII del 30% - 60% (UI/dl). |

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo para impedir hemorragias, en pacientes con hemofilia A grave, las dosis usuales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal, a intervalos de 2 o 3 días. En ciertos casos, especialmente en pacientes jóvenes, puede ser necesario acortar los intervalos entre administraciones o utilizar dosis más elevadas.

Durante el curso del tratamiento, se recomienda una determinación adecuada de los niveles de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones repetidas. Especialmente en el caso de intervenciones quirúrgicas importantes es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor VIII plasmático). Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, logrando diferentes niveles de recuperación in vivo y demostrando diferentes vidas medias.

**Se debe controlar a los pacientes para detectar el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Pacientes no tratados previamente
 Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Haemate P en pacientes no tratados previamente.**

389

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Población pediátrica
No se dispone de datos

Fertilidad, embarazo y lactancia
No se han realizado estudios de reproducción animal con Haemate P

Enfermedad de von Willebrand

La situación es diferente en el caso de la enfermedad de von Willebrand debido a su carácter de herencia autosómica. Basándose en la experiencia poscomercialización, puede recomendarse la terapia de sustitución con el factor de von Willebrand en el tratamiento y prevención de hemorragias graves. No se dispone de ensayos clínicos sobre la terapia de sustitución en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Hemofilia A

Ya que la hemofilia A es poco frecuente en mujeres, no se dispone de experiencia clínica sobre el uso de factor VIII durante el embarazo y la lactancia.

Por lo tanto, el factor VIII y factor von Willebrand sólo deben ser usados en el embarazo y la lactancia en el caso de que su uso esté claramente justificado.

Condición de venta: Con formula facultativa

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Agosto de 2018 y la información para prescribir Versión 14.0 del 16 de marzo de 2022 allegados mediante Radicado 20231235548.

Finalmente, la Sala considera que para continuar con el proceso de transición normativa al Decreto 1782 de 2014, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, una vez revisado el Plan de Gestión de Riesgo allegado versión 1.1 para el producto HAEMATE se solicita allegar los formularios de seguimiento propuestos en idioma español.

3.9. UNIRS

3.9.1. Fluorouracilo

Radicado : 202324002761161

Fecha : 24/12/2023

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social / Asociación Colombiana de Hematología y Oncología

Indicaciones: 5-Fluorouracilo está indicado para el tratamiento paliativo de los tumores malignos, principalmente del recto, colon, mama, estómago y páncreas, en pacientes en los cuales no es posible aplicar medidas quirúrgicas o cuando estas no hayan dado resultado.

Solicitud: Mediante radicado No. 202324002761161 el Ministerio de Salud y Protección Social, 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 Fluorouracilo, forma farmacéutica solución inyectable, concentraciones 1000 mg / 20 mL, 250 mg / 10 mL, 500 mg, 500 mg / 10 mL y 5000 mg / 100 mL

Indicaciones:

Tumores neuroendocrinos del tracto digestivo (gastroenteropancreáticos) o extrapulmonares.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 202324002761161 se solicita evaluación de indicación de uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para el principio activo Fluorouracilo, forma farmacéutica solución inyectable, concentraciones 1000 mg / 20 mL, 250 mg / 10 mL, 500 mg, 500 mg / 10 mL y 5000 mg / 100 mL. En la indicación tumores neuroendocrinos del tracto digestivo (gastroenteropancreáticos) o extrapulmonares.

Como soporte allega estudio de Ducreux M & Col; *“Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial”*.

BETTER fue un ensayo de fase II multicéntrico, abierto, no aleatorizado y de dos grupos. Los pacientes con tumor neuroendocrino pancreático (P-NET) metastásico progresivo bien diferenciado recibieron un tratamiento mínimo de 6 meses de bevacizumab a 7.5 mg/kg IV el d1 q3w con 5-FU a 400 mg/m²/día y estreptozocina a 500 mg/m²/día IV del d1 al d5 cada 42 días. El criterio de valoración primario fue la supervivencia sin progresión (SLP); los criterios de valoración secundarios fueron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global, la seguridad y la calidad de vida.

Se incluyeron un total de 34 pacientes. La mediana de edad era de 55 años, el 65% de los pacientes eran hombres, el 97% tenía un estado funcional de 0 ó 1 según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y el 97% tenía un índice proliferativo Ki-67 <15%. Tras un seguimiento máximo de 24 meses por paciente, la mediana de la SLP evaluada por los investigadores fue de 23.7 meses [(IC) del 95%: 13.1; no alcanzado], 19 (56%) pacientes tuvieron una respuesta parcial y 15 (44%) presentaron enfermedad estable como mejor respuesta. La tasa de SG a los 24 meses fue del 88%. Los acontecimientos adversos de grado 3-4 notificados con mayor frecuencia fueron hipertensión (21% de los pacientes), dolor abdominal (12%) y acontecimientos tromboembólicos (9%).

También nos allega el estudio de Dilz LM & Col; *“Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours”*.

En este estudio se analizaron retrospectivamente los datos de 96 pacientes con pNET tratados con STZ/5-FU. Los criterios de valoración del estudio fueron el RR, el tiempo hasta la progresión tumoral (TTP) y la supervivencia global (SG).

La edad media de los pacientes al inicio de la quimioterapia fue de 57.6 años (rango, 32.1-80.4). STZ/5-FU fue el tratamiento de 1ª línea en el 56.3%. El 11.5% tenían neoplasias G1, el 79.2% G2 y el 6.3% G3. La progresión basal fue evidente en el 74%. La tasa de respuesta objetiva fue del 42.7%. El 40.6% de los pacientes mostraron enfermedad estable como mejor respuesta, mientras que el 16.7% mostraron enfermedad progresiva.

El tratamiento se interrumpió por toxicidad en 16 pacientes. Las medianas de TTP y SG fueron 19.4 ([IC] del 95%, 13.6-25.2) y 54.8 meses (IC del 95%, 34.7-74.9), respectivamente. En el análisis de regresión de Cox, Ki67>15% fue el único factor pronóstico negativo para el TTP (hazard ratio [HR], 3.3; P<0.001), confirmado por el análisis multivariante (HR, 6.7; P=0.001).

STZ/5-FU se asoció con un RR considerable. El tratamiento se asoció a un TTP duradero, especialmente en pacientes con un índice Ki67 ≤15%. Estos resultados, junto con la buena tolerabilidad, refuerzan el valor de esta quimioterapia de dos fármacos para el tratamiento de los TNEP no resecables.

Allega también el artículo de Girot P & Col. *“Oxaliplatin and 5-Fluorouracil in Advanced Well-Differentiated Digestive Neuroendocrine Tumors: A Multicenter National Retrospective Study from the French Group of Endocrine Tumors. Neuroendocrinology”*.

El objetivo fue evaluar la eficacia de FOLFOX (asociación de 5-fluorouracilo con oxaliplatino) en una amplia serie de pacientes con NETs digestivos avanzados.

Se incluyeron todos los pacientes con NETs digestivos avanzados bien diferenciados tratados con al menos 3 ciclos de FOLFOX entre enero de 2004 y diciembre de 2018 en 12 centros del Grupo Francés de Tumores Endocrinos. Se analizaron retrospectivamente la tasa de respuesta tumoral según los criterios de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors versión 1.1, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global, así como los factores pronósticos.

Se incluyeron 150 pacientes. Las localizaciones del tumor primario fueron páncreas (n = 89), intestino delgado (n = 40), desconocido sin evidencia de primario pulmonar (n = 13), estómago (n = 7) y recto (n = 6). La mediana de Ki-67 fue del 10%, y el 65% de los tumores eran de grado 2. La tasa de respuesta parcial fue del 30% para los TNE pancreáticos, del 12.5% para los TNE de intestino delgado, del 38.5% para los TNE de primario desconocido, del 14% para los TNE gástricos y del 17% para los TNE rectales. Los factores pronósticos

significativos de mala SLP tras FOLFOX fueron la enfermedad progresiva al inicio del tratamiento (cociente de riesgos [CRI] = 1.83; $p = 0.007$), la afectación hepática superior al 50% (CRI = 2.67; $p = 0.0001$) y la localización del tumor primario rectal (CRI = 2.6; $p = 0.0036$). Entre los NET pancreáticos, los insulinomas tuvieron una mejor mediana de SLP (22 meses) que otros NET pancreáticos (9 meses, $p = 0.026$) y mostraron una alta tasa (8/9) de normalización de la glucosa sérica.

Las guías NCCN 2023 recomiendan la indicación.

La Sala recomienda incluir en el listado UNIRS el principio activo 5-fluorouracilo (5-FU) con la siguiente indicación:

En combinación con oxaliplatino para el tratamiento de pacientes adultos con tumores neuroendocrinos del tracto digestivo (gastroenteropancreáticos) o extrapulmonares.

La Sala recomienda aprobar con la siguiente información:

Indicaciones:

En combinación con oxaliplatino para el tratamiento de pacientes adultos con tumores neuroendocrinos del tracto digestivo (gastroenteropancreáticos) o extrapulmonares.

Dosificación y grupo etario:

Dosificación:

En combinación con Oxaliplatino:

85 mg/m² de oxaliplatino y 100 mg/m² de leucovorina en infusión intravenosa de 2 h el día 1, seguida de 5-Fluorouracilo (5-FU) en bolo de 400 mg/m² y luego 2.400 mg/m² en infusión continua de 46 horas, cada dos semanas, hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. La dosis se ajustará según toxicidad de acuerdo con las guías establecidas.

Grupo etario:

- Pacientes mayores de 18 años con:
- Pacientes con tumores neuroendocrinos, grado 3 bien diferenciados.
- Pacientes con enfermedad localmente avanzada/metastásica con biología favorable (irresecable con carga tumoral clínicamente significativa o evidencia de progresión de la enfermedad).
- Pacientes con tumores extrapulmonares mal diferenciados: carcinoma neuroendocrino carcinoma de células grandes o pequeñas neoplasia mixta neuroendocrina-no neuroendocrina.

Contraindicaciones.

El 5-Fluorouracilo está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio o a alguno de los excipientes.

393

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Infecciones graves (p. ej. herpes zóster, varicela).
- Pacientes gravemente debilitados o con mal estado nutricional.
- Depresión de la médula ósea tras la radioterapia o el tratamiento con otros antineoplásicos.
- Tratamiento de neoplasias no malignas.
- Insuficiencia hepática grave.
- El 5-fluorouracilo (5-FU) no se debe administrar en combinación con brivudina, sorivudina y análogos. La brivudina, sorivudina y análogos son potentes inhibidores de la enzima que metaboliza el 5-FU, la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). No se debe tomar fluorouracilo dentro de las 4 semanas posteriores al tratamiento con brivudina, sorivudina o sus análogos químicamente relacionados.
- Fluorouracilo (5-FU) no debe administrarse a pacientes homocigotos para dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).
- Fluorouracilo está estrictamente contraindicado en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Deficiencia completa conocida de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

Precauciones y advertencias:

El 5-Fluorouracilo sólo debe ser administrado por o bajo la estrecha supervisión de un médico cualificado que esté familiarizado con el uso de potentes antimetabolitos y disponga de las instalaciones necesarias para el control periódico de los efectos clínicos, bioquímicos y hematológicos durante y después de la administración.

Todos los pacientes deben ser ingresados en el hospital para el tratamiento inicial.

El tratamiento adecuado con fluorouracilo normalmente produce leucocitopenia, alcanzándose el valor más bajo del recuento de leucocitos por lo general entre los días 7 y 14 del primer ciclo, aunque a veces se demora hasta 20 días. Normalmente se recupera la normalidad el día 30. Se recomienda el control diario de las plaquetas y el recuento de leucocitos; el tratamiento se debe detener si las plaquetas descienden por debajo de 100.000/mm³ o el número de leucocitos desciende por debajo de 3.500/mm³. Si el recuento total es inferior a 2.000/mm³, y especialmente si hay granulocitopenia, se recomienda emplazar al paciente en aislamiento protector en el hospital y tratarlo con las medidas apropiadas para prevenir una infección sistémica. Se debe discontinuar el tratamiento en caso de toxicidad severa.

El tratamiento también se debe detener al primer signo de úlcera bucal o indicio de efectos adversos gastrointestinales tales como estomatitis, diarrea, hemorragia digestiva o hemorragia en cualquier lugar. La relación entre dosis efectiva y tóxica es pequeña y la respuesta terapéutica es improbable sin cierta toxicidad. Por tanto, se debe tener precaución en la selección de los pacientes y el ajuste de la dosis.

El tratamiento se debe detener en caso de toxicidad severa.

Los pacientes que toman fenitoína concomitantemente con fluorouracilo deben someterse a pruebas periódicas debido a la posibilidad de un nivel plasmático elevado de fenitoína.

El fluorouracilo debe usarse con precaución en pacientes con función renal o hepática reducida o ictericia.

Cardiotoxicidad

Se ha asociado cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidina, incluyendo infarto de miocardio, angina, arritmia, miocarditis, choque cardiogénico, muerte súbita, miocardiopatía por estrés (síndrome Takotsubo) y cambios electrocardiográficos (incluyendo casos muy raros de prolongación de la QT).

Estos eventos adversos son más frecuentes en pacientes que reciben perfusión continua de 5-fluorouracilo que en aquellos que reciben por inyección en bolo. El historial previo de enfermedad arterial coronaria puede ser un factor de riesgo para algunas reacciones adversas cardíacas. Por lo tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes que han experimentado dolor en el pecho durante el curso del tratamiento o en pacientes con historia de enfermedades del corazón. La función cardíaca se debe monitorizar regularmente durante el tratamiento con fluorouracilo. En caso de cardiotoxicidad severa el tratamiento se debe detener.

Los análogos de nucleósidos, p. ej. brivudina y sorivudina, que afectan a la actividad de la DPD, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas y aumentar la toxicidad de las fluoropirimidinas. Por lo tanto, debe mantenerse un intervalo de al menos 4 semanas entre la administración de fluorouracilo y brivudina, sorivudina o análogos. En caso de administración accidental de análogos de nucleósidos a pacientes tratados con fluorouracilo, se deben tomar medidas eficaces para reducir la toxicidad del fluorouracilo. Se recomienda hospitalización inmediata.

Debe iniciarse cualquier medida para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

Encefalopatía

Se han reportado casos de encefalopatía asociado con el tratamiento con 5 -fluorouracilo a partir de datos durante la etapa de postcomercialización (incluyendo encefalopatía hiperamonémica, leucoencefalopatía, síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)). Los signos y síntomas de la encefalopatía son estado mental alterado, confusión, desorientación, coma o ataxia. Si un paciente desarrolla cualquiera de estos síntomas detener el tratamiento y controlar los niveles de amonio en suero inmediatamente. En caso de niveles elevados de amonio en suero iniciar terapia para rebajar el amonio. La encefalopatía hiperamonémica a menudo ocurre junto con acidosis láctica.

Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral asociados con el tratamiento con fluorouracilo a partir de fuentes posteriores a la comercialización. Los pacientes con mayor riesgo de síndrome de lisis tumoral (p. ej., con insuficiencia renal, hiperuricemia,

carga tumoral alta, progresión rápida) deben ser monitoreados de cerca. Se deben considerar medidas preventivas (por ejemplo, hidratación, corrección de niveles altos de ácido úrico)).

Es necesaria la precaución cuando se administre fluorouracilo en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal. Los pacientes con función hepática y/o renal disminuida pueden tener mayor riesgo de hiperamonemia y encefalopatía hiperamonémica.

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD):

La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.

La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer ciclo de tratamiento o después de aumentar la dosis.

Deficiencia completa de DPD

La deficiencia completa de DPD es rara (0,01-0,5% de la población caucásica). Los pacientes con una deficiencia completa de DPD presentan un aumento del riesgo de toxicidad potencialmente mortal o mortal y no deben recibir tratamiento con Fluorouracilo.

Deficiencia parcial de DPD

Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta a un 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con una deficiencia parcial de DPD presentan un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis de inicio reducida para limitar esta toxicidad. La deficiencia de DPD se debe considerar como un parámetro a tener en cuenta en combinación con otras medidas habituales para la reducción de dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar a la eficacia del tratamiento. Si no se experimenta una toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha monitorización.

Pruebas para la deficiencia de DPD

Se recomienda un análisis fenotípico y/o genotípico antes de iniciar el tratamiento con Fluorouracilo, a pesar de las dudas respecto a las metodologías óptimas de las pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las directrices clínicas correspondientes.

Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD

La realización de pruebas para detectar mutaciones raras del gen DPYD antes del tratamiento puede servir para identificar a pacientes con deficiencia de DPD.

Hay cuatro variantes del gen DPYD (c.1905+1G>A [también conocida como DPYD*2^a], c.1679T>G[DPYD*13], c.2846^a>T y c.1236G>A/HapB3) que pueden provocar una ausencia total o una reducción de la actividad enzimática de la DPD. Otras variantes raras también

pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de toxicidad grave o potencialmente mortal.

También se conoce que ciertas mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD (p. ej., combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) provocan una ausencia total o casi total de actividad enzimática de la DPD.

Los pacientes con determinadas variantes heterocigotas del gen DPYD (como las variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846^a>T y c.1236G>A/HapB3) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave cuando son tratados con fluoropirimidinas.

La frecuencia del genotipo c.1905+1G>A heterocigoto en el gen DPYD en los pacientes caucásicos es de aproximadamente un 1%, de un 1,1% para c.2846^a>T, de un 2,6 a 6,3% para la variante c.1236G>A/HapB3 y de un 0,07 a 0,1% para c.1679T>G.

Los datos sobre la frecuencia de las cuatro variantes del gen DPYD en otras poblaciones distintas de la caucásica son limitados. En el momento actual, las cuatro variantes del gen DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846^a>T y c.1236G>A/HapB3) se consideran prácticamente ausentes en poblaciones de origen africano(-americano) o asiático.

Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

Para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición previa al tratamiento de los niveles plasmáticos de uracilo (U), el sustrato endógeno de la DPD.

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un aumento del riesgo de toxicidad. A pesar de las dudas acerca de los umbrales que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre ≥ 16 ng/ml y < 150 ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociado con un aumento del riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas. Un nivel de uracilo en sangre ≥ 150 ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociado con un riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

Debido al riesgo de infecciones graves o mortales se debe evitar la vacunación con una vacuna atenuada en los pacientes tratados con 5-fluorouracilo. Se debe evitar el contacto con personas que han sido tratadas recientemente con vacunas del virus de la polio.

No es recomendable una exposición prolongada a la luz solar debido al riesgo de fotosensibilidad.

Usar con precaución en pacientes que han recibido radiación pélvica a dosis elevadas.

Monitorización farmacoterapéutica (MFT) del 5-fluorouracilo

La monitorización farmacoterapéutica del 5-fluorouracilo puede mejorar los resultados clínicos en pacientes que reciben perfusiones continuas de 5-fluorouracilo al reducir las toxicidades y mejorar la eficacia. El Área Bajo la Curva (AUC) debe estar entre 20 y 30 mg x h/l.

Combinación de 5-fluorouracilo y ácido folínico

El perfil de toxicidad del 5-fluorouracilo puede ser mejorado o modificado por el ácido folínico. Las manifestaciones más comunes son leucopenia, mucositis, estomatitis y/o diarrea que pueden ser dosis limitantes. Cuando ácido folínico y 5-fluorouracilo son utilizados en combinación, la dosis de fluorouracilo debe reducirse más en casos de toxicidad que cuando fluorouracilo se utiliza solo. Las toxicidades observadas en pacientes tratados con la combinación son cualitativamente similares a las observadas en pacientes tratados con 5-fluorouracilo solo.

Se observa toxicidad gastrointestinal más comúnmente y puede ser más grave o incluso potencialmente mortal (particularmente la estomatitis y la diarrea). En casos severos, 5-fluorouracilo y ácido folínico deben ser retirados e iniciarse una terapia intravenosa de apoyo. Deben indicarse a los pacientes que deben consultar a su médico inmediatamente si se produce úlceras (úlceras de leves a moderadas) y/o diarrea (heces acuosas o deposiciones) dos veces al día.

Se debe tener especial cuidado en el tratamiento de ancianos o pacientes debilitados, ya que estos pacientes pueden tener más riesgo de toxicidad severa.

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después de su finalización.

Reacciones adversas:

Tabla 1. reacciones adversas asociadas al fluorouracilo

| | |
|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático: | |
| Muy frecuentes | Mielodepresión Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Agranulocitosis Anemia Pancitopenia |
| Frecuentes | Neutropenia febril |
| Trastornos del sistema inmunológico: | |
| Muy frecuentes | Broncoespasmo Inmunodepresión |
| Raras | Hipersensibilidad Reacciones anafilácticas Choque anafiláctico |
| Infecciones e infestaciones: | |
| Muy frecuentes | Infecciones |
| Poco frecuentes | Sepsis |
| Trastornos endocrinos: | |
| Raras | Incremento de la tiroxina Incremento de triyodotironina |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición: | |
| Muy frecuentes | Hiperuricemia |
| Desconocida | Acidosis láctica Síndrome de lisis tumoral |
| Trastornos psiquiátricos: | |
| Raras | Estado de confusión |

| | |
|---|---|
| Muy raras | Desorientación |
| Trastornos del sistema nervioso: | |
| Poco frecuentes | Nistagmo Dolor de cabeza Mareos Síntomas de la enfermedad de Parkinson Signos piramidales Euforia Somnolencia |
| Muy raras | Síntomas de leucoencefalopatía incluyendo ataxia Síndrome cerebeloso agudo Disartria Miastenia Afasia Convulsión Coma |
| Desconocidas | Neuropatía periférica Encefalopatía hiperamoniémica Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES) |
| Trastornos renales y urinarios: | |
| Raras | Insuficiencia renal |
| Trastornos oculares | |
| El tratamiento sistémico con fluorouracilo se ha asociado a varios tipos de toxicidad ocular. | |
| Poco frecuentes | Lagrimeo excesivo Visión borrosa Alteración del movimiento del ojo Neuritis óptica Diplopía Reducción de la agudeza visual Fotofobia Conjuntivitis Blefaritis Ectropion Dacriostenosis |
| Trastornos cardíacos | |
| Muy frecuentes | Anomalías isquémicas en el ECG |
| Frecuentes | Angina de pecho |
| Poco frecuentes | Arritmia Infarto de miocardio Isquemia del miocardio Miocarditis Insuficiencia cardíaca Miocardiopatía dilatada Shock cardíaco |

| | |
|--|---|
| Muy raras | Parada cardíaca Muerte cardíaca súbita |
| Desconocida | Trombo intracardiaco Pericarditis Miocardiopatía por estrés (síndrome Takotsubo) |
| Trastornos vasculares | |
| Poco frecuentes | Hipotensión |
| Raras | Isquemia cerebral Isquemia intestinal Isquemia periférica Síndrome de Raynaud Tromboembolia Tromboflebitis |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Muy frecuentes | Mucositis (estomatitis, esofagitis, faringitis, proctitis) Anorexia Diarrea acuosa Náuseas Vómitos |
| Poco frecuentes | Deshidratación Úlcera gastrointestinal Hemorragia gastrointestinal Exfoliación mucosal gastrointestinal |
| Desconocida | Neumatosis intestinal |
| Trastornos hepatobiliares | |
| Poco frecuentes | Daño de las células hepáticas |
| Muy raras | Colecistitis Necrosis hepática Esclerosis biliar |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Muy frecuentes | Alopecia Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie) |

| | |
|--|--|
| Poco frecuentes | Exantema Dermatitis Piel seca Erosión fisuras Eritema maculopapuloso y pruriginoso Exantema Urticaria Fotosensibilidad Hiperpigmentación de la piel Hiperpigmentación o despigmentación cerca de las venas Pigmentación de las uñas Onicodistrofia Engrosamiento del lecho ungueal Paroniquia Onicólisis |
| Desconocidas | Lupus eritematoso cutáneo |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | |
| Poco frecuentes | Azoospermia Trastornos de la ovulación |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Muy frecuentes | Retraso en la cicatrización de heridas Epistaxis Mal estar Astenia Fatiga |
| Desconocidas | Fiebre Decoloración de venas próxima al lugar de inyección |

Descripción de reacciones adversas

Mielosupresión

El inicio observado de la mielosupresión varió entre 7 y 10 días, el punto más bajo entre 9 y 14 días y la recuperación se produjo entre 21 y 28 días.

Trastornos cardiacos

Los eventos adversos cardiotóxicos ocurren principalmente durante o dentro de las horas posteriores al primer ciclo de tratamiento.

Existe un mayor riesgo de cardiotoxicidad en pacientes con cardiopatía coronaria previa o miocardiopatía.

Desórdenes gastrointestinales

Los eventos adversos gastrointestinales son muy comunes y pueden poner en peligro la vida. Las úlceras y las hemorragias gastrointestinales pueden dar lugar a la interrupción del tratamiento.

Trastornos hepaticos

Se han informado casos fatales de necrosis hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se ha observado alopecia en un número sustancial de casos, particularmente en mujeres, pero es reversible. Se ha observado síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar (síndrome

402

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mano-pie) con perfusiones prolongadas y continuas a dosis altas. El síndrome comienza con disestesia de las palmas de las manos y las plantas de los pies que progresa a dolor y sensibilidad. Hay tumefacción y eritema simétricos asociados de la mano y el pie.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

En los hombres, puede producirse infertilidad irreversible debida al tratamiento con fluorouracilo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del siguiente enlace:
<https://farmacoweb.invima.gov.co/reportesfv/login/ingresofv.jsp>

Interacciones:

Se ha informado de que diversos agentes modulan bioquímicamente la eficacia antineoplásica o la toxicidad del fluorouracilo. Los fármacos más habituales incluyen metotrexato, metronidazol, leucovorina, interferón alfa y alopurinol.

La eficacia y la toxicidad del 5-fluorouracilo pueden aumentarse cuando 5-fluorouracilo se usa en combinación con ácido folínico. Los efectos secundarios pueden ser más pronunciados y puede producirse diarrea severa. Se han observado diarreas mortales si se administran 600 mg/m² de fluorouracilo (bolo i.v. una vez por semana) junto con ácido folínico.

En combinación con otras sustancias mielosupresoras, es necesario un ajuste de la dosificación.

Radioterapia concomitante o previa puede requerir una reducción de la dosis. Puede aumentarse la cardiotoxicidad de antraciclinas.

El fluorouracilo no se debe administrar conjuntamente con clozapina debido al mayor riesgo de agranulocitosis.

Se ha informado de mayor incidencia de infarto cerebral en pacientes con cáncer orofaríngeo tratados con 5-fluorouracilo y cisplatino.

Se ha informado de notables elevaciones del tiempo de protrombina e IIN en un número reducido de pacientes estabilizados con un tratamiento con warfarina tras el inicio del régimen de fluorouracilo.

La enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) desempeña un papel importante en el metabolismo del fluorouracilo. Los análogos de nucleósidos, por ejemplo, la brivudina y la sorivudina, pueden inducir un aumento de las concentraciones plasmáticas de 5-FU o de otras fluoropirimidinas acompañados de reacciones toxicológicas. Por ello, se

recomienda guardar un intervalo de tiempo de como mínimo 4 semanas entre la administración de fluorouracilo y brivudina, sorivudina y análogos.

Si aplica, previamente al tratamiento con 5-fluoropirimidas, determinar la actividad del enzima DPD.

La cimetidina, el metronidazol y el interferón pueden aumentar el nivel plasmático de 5-fluorouracilo, y de ese modo, aumentar la toxicidad del 5-fluorouracilo.

En pacientes que reciben fenitoína y 5-fluorouracilo simultáneamente, se ha informado de un incremento de la concentración plasmática de fenitoína que ocasiona síntomas de toxicidad por este fármaco.

El fluorouracilo mejora la acción de otros fármacos citostáticos y de la radioterapia.

En pacientes que recibieron ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo, la adición de diuréticos tiazídicos produjo una disminución más marcada del número de granulocitos en comparación con pacientes que no recibieron las tiazidas.

Se ha observado hepatotoxicidad (aumento de fosfatasas alcalinas, transaminasas y bilirrubina) de forma frecuente en pacientes que recibieron 5-fluorouracilo en combinación con levamisol.

En pacientes con cáncer de mama se ha notificado un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos, en la terapia combinada con 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, metotrexato y tamoxifeno.

Puede darse mucositis grave, potencialmente peligrosa para la vida tras la administración concomitante de vinorelbina y 5-fluorouracilo/ácido folínico.

Se deben evitar las vacunaciones con vacunas atenuadas en pacientes inmunodeprimidos.

Adicionalmente, la Sala no recomienda la inclusión de la combinación con estreptozocina en el listado UNIRS, ya que no se encuentra incluida en Normas Farmacológicas.

Siendo las 16:00 del día 11 de abril de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JULIAN ANTONIO ELJACH PACHECO
Asesor Dirección General
Presidente (E) SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUÉLLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTROYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Sesión Virtual