

COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 22 DE 2024

SESIÓN ORDINARIA DEL 02, 03, 04, 05, 06, 09 Y 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024

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**
 - 3.9. 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 de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez
Dr. Andrey Forero Espinosa

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dra. Danaida Erika Sandoval Peña
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

ACTA No. 21 de 2024 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de Síntesis

3.1.1.1 RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20254271
Radicado : 20231118189
Fecha : 05/05/2023
Interesado : GEDEON RICHTER PLC

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 40 mg de relugolix, 1 mg de estradiol (como hemihidrato) y 0,5 mg de acetato de noretisterona.

Forma Farmacéutica: Tabletas recubiertas (comprimidos recubiertos)

Indicaciones:

Ryeqo está indicado en mujeres adultas en edad reproductiva para el tratamiento de:

- Los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos.
- El dolor moderado a severo asociado a la endometriosis.

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 N/A allegado mediante radicado 20231118189
- IPP versión N/A allegado mediante radicado 20231118189

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
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 Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231118189 se solicita evaluación farmacológica para la asociación relugolix, estradiol (como hemihidrato) y acetato de noretisterona 40 mg, 1 mg de y 0,5 mg respectivamente en comprimido recubierto (Ryeqo MR) en la indicación “mujeres adultas en edad reproductiva para el tratamiento de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos y dolor moderado a severo asociado a la endometriosis”. Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, aprobación de inserto e información para prescribir versión sin especificar.

Allega estudios preclínicos en modelos *in vitro* y animales de experimentación suficientes para la naturaleza del principio activo antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina no peptídico que incluyeron estudios de unión a receptor, cinéticos, farmacodinámicos, toxicidad aguda y subaguda, toxicidad reproductiva, genotoxicidad, carcinogenicidad y mutagénesis en los que no han surgido nuevas señales de seguridad diferentes a las conocidas para la asociación de hormonas sexuales.

Miomas uterinos

Como evidencia clínica refiere 37 estudios, de los cuales presenta como soportes de eficacia para la indicación “el tratamiento de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos” NCT01452659 (TAK-385-3008), NCT03049735 (MVT-601-3001, Liberty 1), NCT03751124 (MVT-601-3002, Liberty 2), NCT03412890 (MVT-601-3003), NCT02655237 (TAK-385/CCT-002) y NCT03751124 (MVT-601-035). De los cuales NCT03049735 (Liberty 1) y NCT03751124 (Liberty 2) son pertinentes para evaluar la eficacia en la indicación “tratamiento de síntomas moderados a graves de los miomas uterinos”, el estudio de extensión NCT03412890 contribuye con información sobre seguridad y sobre mantenimiento del efecto y el estudio NCT02655237 para evaluar no inferioridad vs leuprorelina.

En lo relacionado con los resultados de los estudios Liberty 1 y 2, se evaluó la eficacia y seguridad de Ryeqo® administrado una vez al día en pacientes con miomas uterinos en dos estudios de replicación de 24 semanas, multinacionales, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes de 18-50 años con sangrado menstrual abundante asociado a miomas uterinos (Estudios Liberty 1 y Liberty 2). Las pacientes debían tener miomas uterinos confirmados por ecografía y un volumen de pérdida de sangre menstrual (PSM) de ≥ 80 ml, evaluado por el método de la hematina alcalina.

Ambos estudios tenían 3 grupos de tratamiento: las mujeres se aleatorizaron para recibir bien 40 mg de relugolix + 1 mg de estradiol y 0,5 mg de noretisterona acetato (E2/NETA) (Ryeqo) durante 24 semanas, o placebo durante 24 semanas, o bien 40 mg de relugolix durante 12 semanas, seguido de 40 mg de relugolix en administración conjunta con E2/NETA durante 12 semanas. La media de edad de las mujeres fue de 42 años y el índice de masa corporal medio 31,7 kg/m². Aproximadamente el 49,4% de las mujeres eran de raza negra, el 44,7% de raza blanca y el 5,9% de otras razas.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reducción del sangrado menstrual abundante: en ambos estudios, se observó un mayor porcentaje estadísticamente significativo de pacientes que responden a la terapia, definido como un volumen de sangrado menstrual (PSM) < 80 ml y al menos una reducción del 50% en relación al valor inicial en el volumen de PSM, favorable para las mujeres tratadas con Ryeqo en comparación con placebo. Las reducciones en el volumen de PSM se observaron desde la primera evaluación (semana 4).

También se presenta un estudio (NCT02655237) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de fase 3 para evaluar la eficacia y seguridad de relugolix 40 mg orales en comparación con leuprorelina en el tratamiento de los fibromas uterinos. El desenlace principal fue el porcentaje de participantes con una puntuación total en la tabla de evaluación de la pérdida de sangre pictórica (PBAC) <10 de la semana 6 a la 12. Se aleatorizaron 281 pacientes (relugolix, n=139, leuprorelina n=142).

Resultados: la proporción de pacientes con PBAC inferior a 10 para las semanas 6-12 fue del 82,2% en el grupo de relugolix y del 83,1% en el grupo de leuprorelina, (diferencia de relugolix-leuprorelina -0,9%; IC del 95%: -10,10 a 8,35; margen de no inferioridad preespecificado -15%; P=0,001). Las reducciones en el mioma, los volúmenes uterinos y los aumentos en los niveles de hemoglobina fueron comparables en los dos grupos. Relugolix se asoció con un efecto más temprano sobre el sangrado menstrual que la leuprorelina (puntuación en la tabla de evaluación de la pérdida de sangre pictórica de menos de 10, 64,2% frente a 31,7% [diferencia entre relugolix-leuprorelina 32,5%; IC del 95%: 20,95-44,13%] para las semanas 2-6 y puntuación en el gráfico de evaluación de la pérdida de sangre pictórica de 0,52,6% frente a 21,8% [30,7%; IC del 95%: 19,45-42,00%] para las semanas 2-6) y una recuperación más rápida de la menstruación después de la interrupción del tratamiento (mediana de relugolix [Q1, Q1, Q3], 37 días [32,0, 46,0]; mediana de leuprorelina, 65 días [54,0, 77,0]). Se concluye que en las mujeres con leiomiomas uterinos, el tratamiento una vez al día con relugolix, demostró no ser inferior a la leuprorelina mensual para mejorar el sangrado menstrual abundante a las 6-12 semanas de tratamiento, tuvo un efecto más rápido sobre el sangrado menstrual

Endometriosis

Como soportes de eficacia para la indicación “tratamiento de dolor moderado a severo asociado a la endometriosis” presenta los estudios NCT03204318 (MVT-601-3101, Spirit1), NCT03204331 (MVT-601-3102, Spirit2), NCT03654274 (MVT-601-3103), NCT03931915 (TAK-385/3-A). De los cuales Spirit 1 y 2 son pertinentes para evaluar la eficacia en la indicación “tratamiento de dolor moderado a severo asociado a la endometriosis” versus placebo, el estudio de extensión NCT03654274 contribuye con información sobre seguridad y sobre mantenimiento del efecto y el estudio NCT03931915 para evaluar no inferioridad en comparación con leuprorelina.

En lo relacionado con los resultados de los estudios Spirit 1 y 2, se evaluó la eficacia y seguridad de Ryeqo® administrado una vez al día en pacientes con endometriosis en dos

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estudios replicados de 24 semanas, multinacionales, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes de 18 - 50 años con dolor de moderado a intenso asociado con endometriosis (Estudios Spirit1 y Spirit2). Las pacientes debían tener endometriosis confirmada por visualización directa durante la cirugía y/o confirmación histológica y que tuvieran dolor de moderado a intenso según se evaluó en base a una escala de calificación numérica (NRS) de 11 puntos.

Ambos estudios tenían 3 grupos de tratamiento: las mujeres se aleatorizaron para recibir 40 mg de relugolix + 1 mg de estradiol y 0,5 mg de noretisterona acetato (E2/NETA) (Ryeqo) durante 24 semanas, o placebo durante 24 semanas, o 40 mg de relugolix durante 12 semanas seguido de 40 mg de relugolix en administración conjunta con E2/NETA durante 12 semanas. Las pacientes eran elegibles para la inclusión si tenían dolor de moderado a intenso antes del período de selección hasta después del período post inclusión (al menos dos ciclos). El 83,2% de la población de los Estudios Spirit1 y Spirit2 comunicó haberse sometido a cirugías/procedimientos previos para el tratamiento de la endometriosis. El 8% de la población del estudio no informó ningún tratamiento quirúrgico o médico previo antes de su inclusión en los estudios. Un 92,6% de pacientes usaban analgésicos para el dolor pélvico al inicio del estudio, incluido el 29,1% de las pacientes del Estudio Spirit1 y el 48,4% de los pacientes del Estudio Spirit2 que utilizaban opioides. Las otras terapias farmacológicas para las endometriosis comunicadas con mayor frecuencia fueron dienogest (19,4%), anticonceptivos orales de estrógeno y progestágeno (15,2%) y agonistas de la GnRH (7,6%). La media de edad de las mujeres fue de 34 años y el índice de masa corporal medio fue de 26 kg/m². Aproximadamente el 91% de las mujeres eran de raza blanca, el 6% de raza negra y el 3% de otras razas.

Reducción de la dismenorrea y del dolor pélvico no menstrual: los estudios Spirit1 y Spirit2 tuvieron dos variables coprimarias, consistentes en 2 análisis de respondedoras. En ambos estudios se observó un porcentaje mayor estadísticamente significativo de respondedoras, definido como una reducción respecto al valor basal de la dismenorrea de al menos 2,8 puntos durante los últimos 35 días de tratamiento, sin un aumento del uso de analgésicos (ibuprofeno u opioides), definido como una reducción respecto al valor basal de la puntuación del dolor pélvico no menstrual de al menos 2,1 puntos durante los últimos 35 días de tratamiento, sin un aumento del uso de analgésicos (ibuprofeno u opioides)

Presenta un estudio (NCT03931915) de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos para investigar la eficacia y seguridad de relugolix 40 mg una vez al día en comparación con leuprorelina (una vez/4 semanas, 3,75 o 1,88 mg SC/hora) en mujeres premenopáusicas ≥ 20 años con endometriosis. El criterio principal de valoración fue el cambio en la puntuación máxima de la escala visual analógica para el dolor pélvico desde el inicio hasta 28 días antes del final del tratamiento.

Resultados: los cambios en la puntuación máxima de la escala visual analógica fueron de $-52,6 \pm 1,3$ para relugolix y de $-57,5 \pm 1,4$ para leuprorelina. El endometrioma de ovario

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

disminuyó entre $12,26 \pm 17,52 \text{ cm}^3$ para relugolix y $14,10 \pm 18,81 \text{ cm}^3$ para leuprorelina. Los eventos adversos emergentes relacionados con el tratamiento farmacológico con una incidencia $>10\%$ para ambos grupos fueron sofocos, metrorragia, cefalea y hemorragia genital. Las interrupciones del tratamiento por eventos adversos emergentes fueron del 2,9% para el relugolix y del 4,3% para la leuprorelina. Se concluye que relugolix no fue inferior a leuprorelina para el tratamiento del dolor pélvico asociado a la endometriosis. Los perfiles de seguridad de ambos medicamentos fueron comparables, aunque las menstruaciones regresaron antes en las pacientes que tomaban relugolix.

La Sala considera que la evidencia allegada sugiere que relugolix en monoterapia es superior a placebo, en asociación con estradiol y noretisterona es mejor que placebo y no es inferior a leuprorelina para el tratamiento de: -Los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos -El dolor moderado a severo asociado a la endometriosis. La Sala recomienda requerir al interesado para que 1) presente información clínica que evidencie las ventajas de la triple asociación sobre estradiol más noretisterona, 2) presente información con mayor tiempo de seguimiento para disminuir incertidumbre sobre riesgo con el uso a largo plazo, en particular osteoporosis, 3) sustente cuál sería la línea de tratamiento propuesta para la triple asociación y 4) Explicar la relevancia clínica de la reducción de la dismenorrea de 2.8 puntos y del dolor pélvico no menstrual de 2.1 puntos en los estudios Spirit1 y Spirit2.

En relación con la protección de datos, la Sala solicita al interesado que sustente el carácter de nueva entidad química, teniendo en cuenta que se trata de un análogo no estructural de un polipéptido natural conocido.

3.1.1.2 EMPAVELI® 54 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20254275
Radicado : 20231118247
Fecha : 05/05/2023
Interesado : PINT PHARMA GMBH

Composición: Cada mL contiene 54 mg de pegcetacoplan.

Forma Farmacéutica: Solución para infusión inyectable

Indicaciones:

EMPAVELI está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presentan anemia después de haber sido tratados con un inhibidor de C5 durante al menos 3 meses.

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:

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1.0 allegado mediante radicado 20231118247
- IPP versión 1.0 allegado mediante radicado 20231118247

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada en el Radicado 20231118247 correspondiente al producto Empalevi® 54 mg/mL solución inyectable, principio activo pegcetacoplan, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que solicita evaluación farmacológica para la indicación *“tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presentan anemia después de haber sido tratados con un inhibidor de C5 durante al menos 3 meses”*, aprobación de declaración de nueva entidad química con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, inserto e información para prescribir versión 1.0.

Presenta estudios preclínicos de farmacodinamia, farmacocinética, toxicidad aguda, subaguda, crónica, genotoxicidad, sin hallazgos que limitaran el desarrollo de los estudios clínicos. Los estudios de toxicidad reproductiva evidenciaron algunas alteraciones microscópicas en el plexo coroides del cerebro (vacuolización epitelial y de macrófagos), pero sin alteraciones microscópicas cerebrales.

Igualmente presenta estudios clínicos de fase 1 (APL-CP1014, APL-CP-HV401, APL-CP0713-1, APL2-101, APL2-102, APL2-CP-PV-205), fase 1b (APL2-CP-PNH-204, APL-CP0514), fase 2 (APL-CP-AIHA-208 y APL-201), fase 2A (APL-202) que evaluaron multidosis, tolerabilidad, seguridad, farmacocinética, farmacodinamia, eficacia preliminar, población especial con insuficiencia renal, con resultados que sugirieron mejoras clínicas en la mayoría de pacientes con infusión intravenosa de 270 mg/día en monoterapia. Para reducir la carga de dosificación diaria, en los ensayos fase 3 fue seleccionada la dosis de 1080 mg dos veces por semana con base en modelamiento farmacocinético (estudio APL-EX20-CP-002) que predijeron un nivel sérico de pegcetacoplan similares con posologías diarias, además se encontró un aceptable perfil de seguridad.

Como soporte presenta estudio principal PEGASUS APL2-302 (NCT03500549) de fase 3, prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado, que evaluó la eficacia y seguridad de pegcetacoplan en monoterapia en pacientes mayores de 18 años con hemoglobinuria paroxística nocturna que estuvieron recibiendo eculizumab pero continuaron presentando hemoglobina <10.5 g/dL. EL estudio comparó pegcetacoplan con eculizumab, un inhibidor de C5, en 80 adultos con HPN. El estudio se desarrolló en tres periodos, el primero de aleatorización por 4 semanas (pegcetacoplan n=41 y eculizumab n=39) en el que todos los pacientes recibieron pegcetacoplan 1080 mg subcutáneo 2 veces por semana sumado a terapia corriente de eculizumab desde 4 semanas antes de la aleatorización; el segundo periodo fue controlado aleatorizado dividido en subgrupo 1 de monoterapia pegcetacoplan y subgrupo 2 de monoterapia eculizumab por 16 semanas; el tercer periodo fue abierto de 17 a 48 semanas en el que todos los pacientes recibieron pegcetacoplan, pero también los pacientes del subgrupo 2 continuaron con la coadministración de eculizumab desde la semana 17 a 20. El objetivo principal mostró que con pegcetacoplan los niveles de hemoglobina tuvieron una media ajustada de mínimos

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cuadrados superior a eculizumab de 2.37 vs -1.47, la diferencia media ajustada fue de 3.8 g/dL a la semana 16 ($p < 0.001$) a la semana 16. Desde la semana 17 a 48 el grupo de pegcetacoplan ($n=33$) la media en el cambio de incremento de niveles de hemoglobina desde la línea base fue de 1.72 g/dL, para el grupo eculizumab/pegcetacoplan ($n=30$) la media de incremento fue de 2.93 y para el total de la población estudiada la cifra fue de 1.91 g/dL. Otras observaciones hacia la semana 60 mostraron un sostenimiento en el incremento de la hemoglobina. Dentro de los objetivos secundarios de interés para pegcetacoplan vs eculizumab a la semana 16, el criterio para evitar transfusiones fue del 85% vs 15.4% eculizumab (RD 0.62 IC 95% 0.4 a 0.7, $p < 0.0001$); variación de recuento absoluto de reticulocitos fue de -135.82 vs 27.79, diferencia media ajustada de -163.6 ($p < 0.0001$), respectivamente. Hubo no inferioridad de pegcetacoplan vs eculizumab en los resultados de concentración de lactato deshidrogenasa (LDH) a igual que en la variable escala FACIT-Fatiga. Un análisis *post hoc*, a la semana 48 encontró que el 58.5% de los pacientes del grupo pegcetacoplan ($n=41$) tuvo respuesta a la hemoglobina $>1\text{g/dL}$ en ausencia de transfusión, el grupo eculizumab/pegcetacoplan ($n=39$) la respuesta fue del 64.1%. La normalización de hemoglobina sin transfusión se alcanzó en el grupo de pegcetacoplan ($n=41$) en el 24.4%, grupo eculizumab/pegcetacoplan ($n=39$) 30.8%. El dominio de salud medido con el instrumento EORTC-QLQ-C30 evidenció un incremento favorable de 16.43 puntos a la semana 16 y 18.89 puntos en la semana 48. Con respecto a eventos adversos, para pegcetacoplan vs eculizumab en el periodo abierto controlado, todas las causas de mortalidad 0% vs 0%, eventos adversos serios 17.07% vs 12.82%, entre ellos hemólisis 4.88% vs 2.56%, anemia 0% vs 5.13%, pirexia 2.44% vs 0%, parálisis facial 2.44% vs 0%, para eventos adversos no serios fueron 87.8% vs 92.3%, entre ellos hemólisis 9.76% vs 23.08%, trombocitopenia 4.88% vs 0%, diarrea 21.95% vs 5.13%, dolor abdominal 9.76% vs 7.69%, náuseas 4.88% vs 5.13%, eritema en el sitio de inyección 17.07% vs 0%, fatiga 4.88% vs 15.38%, astenia 7.32% vs 12.82%, respectivamente.

Un segundo estudio PRINCE (NCT03531255, APL2-308) de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado con el estándar de cuidado excluyendo inhibidores del complemento, evaluó la eficacia y seguridad de pegcetacoplan en pacientes con HPN. Los pacientes fueron divididos en grupo pegcetacoplan ($n=35$) con dosis de 1080 mg 2 veces por semana cada 3 días durante 26 semanas vs estándar de cuidado ($n=18$). Como objetivo primario, el número de pacientes que alcanzó la estabilización de hemoglobina fue del 85.7% vs 0% a favor de pegcetacoplan ($p < 0.0001$), las respuestas en desenlaces secundarios de cambios desde la línea base de concentración de LDH, ausencia de transfusiones (71.5% vs 5.6%), conteo de reticulocitos, también fueron favorables a pegcetacoplan con diferencias estadísticamente significativas. Los resultados de seguridad para el estándar de cuidado vs pegcetacoplan en mortalidad para todas las causas fue de 5.56% vs 2.17%, eventos adversos serios 16.6% vs 13.04%, entre ellos neutropenia febril 5.56% vs 2.17%, fallo de médula ósea 5.56% vs 0%, otros eventos adversos como anemia 5.56% vs 6.52%, hemólisis 0% vs 6.52%, trombocitopenia 0% vs 6.52%, dolor abdominal 0% vs 6.52%, pirexia 0% vs 8.7%, fatiga 5.56% vs 2.17%, infección viral 0% vs 6.52%, artralgia 0% vs 10.87%, dolor en extremidad 0% vs 13.04%, dolor músculo esquelético 0% vs 6.52%, mareo 0% vs 10.87%, cefalea 0% vs 8.7%, respectivamente.

Allega el protocolo de un tercer estudio APL2-307 (NCT03531255 -LTSE) y otro estudio de farmacovigilancia, sin resultados. Por último, describe datos de post-comercialización

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(PSUR02 de 14May2022- 13Nov2022) con 294 pacientes (209,98 pacientes-año), la exposición post-comercialización a intervalos estimada es de 274 pacientes (112,44 pacientes-año), sin que se hayan tomado medidas por señales de seguridad adicionales.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada mL contiene 54 mg de pegcetacoplan.

Forma Farmacéutica: Solución para infusión inyectable

Indicaciones:

Pegcetacoplan (Empaveli®) está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presentan anemia con niveles de hemoglobina inferiores a 10,5 g/dL, después de haber sido tratados con un inhibidor de C5 durante al menos 3 meses.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al pegcetacoplan o a alguno de los excipientes.

El tratamiento con pegcetacoplan no debe iniciarse en pacientes:

- con una infección no resuelta causada por bacterias encapsuladas, incluyendo *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.
- que no estén actualmente vacunados contra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, a menos que reciban tratamiento profiláctico con los antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas

El uso de pegcetacoplan puede predisponer a los individuos a infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas, incluyendo *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Para reducir el riesgo de infección, todos los pacientes deben haber sido vacunados contra estas bacterias según las directrices locales pertinentes al menos 2 semanas antes de recibir EMPAVELI, a menos que el riesgo de retrasar la terapia supere al riesgo de desarrollar una infección.

Pacientes con antecedentes de vacunación conocidos

Antes de recibir tratamiento con EMPAVELI, en los pacientes con antecedentes de vacunación conocidos, se debe comprobar que hayan recibido las vacunas contra bacterias encapsuladas, incluyendo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*

tipos A, C, W, Y y B, y Haemophilus influenzae tipo B dentro de los 2 años anteriores al inicio de EMPAVELI.

Pacientes sin antecedentes de vacunación conocidos

En los pacientes sin antecedentes de vacunación conocidos, las vacunas requeridas deben administrarse al menos 2 semanas antes de recibir la primera dosis de EMPAVELI. Si está indicada la terapia inmediata, las vacunas requeridas deberán administrarse lo antes posible y el paciente deberá recibir tratamiento con los antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

Vigilancia de los pacientes para detectar infecciones graves

La vacunación puede no ser suficiente para prevenir una infección grave. Se deben tener en cuenta las orientaciones oficiales sobre el uso adecuado de los antibióticos. Todos los pacientes deben ser vigilados para detectar signos tempranos de infecciones causadas por bacterias encapsuladas, incluyendo Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae, evaluados inmediatamente si se sospecha de infección y tratados con los antibióticos adecuados en caso necesario. Se debe informar a los pacientes de estos signos y síntomas, así como de las medidas para solicitar atención médica inmediatamente. Los médicos deben discutir con los pacientes los beneficios y riesgos del tratamiento con EMPAVELI.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave (incluida la anafilaxia), debe interrumpirse inmediatamente la infusión de EMPAVELI e instaurarse el tratamiento adecuado.

Reacciones en el lugar de la inyección

Se han notificado reacciones en el lugar de la inyección con la administración de EMPAVELI por vía subcutánea. Los pacientes deben recibir una formación adecuada sobre la técnica de inyección correcta.

Controles analíticos de la HPN

Los pacientes con HPN que reciben EMPAVELI deben ser controlados regularmente para detectar signos y síntomas de hemólisis, incluyendo la medición de los niveles de LDH, y pueden requerir un ajuste de la dosis dentro de la pauta posológica recomendada.

Efectos sobre las pruebas analíticas

Puede producirse una interferencia entre los reactivos de sílice de las pruebas de coagulación y pegcetacoplan que dé lugar a una prolongación artificial del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa); por lo tanto, debe evitarse el uso de reactivos de sílice en las pruebas de coagulación.

Interrupción del tratamiento para la HPN

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si los pacientes con HPN interrumpen el tratamiento con EMPAVELI, deben ser vigilados estrechamente para detectar signos o síntomas de hemólisis intravascular (HIV) grave. La HIV grave se identifica por la elevación de los niveles de LDH, junto con una disminución repentina del tamaño del clon de la HPN o de la hemoglobina, o por la reaparición de síntomas como fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, disnea, acontecimiento adverso vascular grave (incluyendo trombosis), disfagia o disfunción eréctil.

Si es necesaria la interrupción de este medicamento, debe considerarse una terapia alternativa. Si se produce una hemólisis grave tras la interrupción, considere los siguientes procedimientos/tratamientos: transfusión de sangre (concentrado de hematíes), exanguinotransfusión, tratamiento anticoagulante y administración de corticosteroides. Los pacientes deben ser vigilados estrechamente durante al menos 8 semanas desde la última dosis, lo que equivale a más de 5 vidas medias de este medicamento, para permitir el lavado del medicamento con el fin de detectar hemólisis graves y otras reacciones. Además, debe considerarse la disminución gradual lenta de la dosis.

Anticoncepción en las mujeres en edad fértil

Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos efectivos para prevenir el embarazo durante el tratamiento con pegcetacoplan y durante al menos 8 semanas después de la última dosis de pegcetacoplan.

Acumulación de polietilenglicol (PEG)

EMPAVELI es un medicamento PEGilado. Se desconocen los posibles efectos a largo plazo de la acumulación de PEG en los riñones, el plexo coroideo cerebral y otros órganos. Se recomienda la realización de análisis periódicos de la función renal.

Material informativo.

Todos los médicos que deseen prescribir EMPAVELI deben asegurarse de haber recibido el material informativo para el médico y de familiarizarse con él. Los médicos deben explicar y discutir con el paciente los beneficios y riesgos del tratamiento con EMPAVELI y proporcionarle el paquete de información para el paciente y la tarjeta de información para el paciente. Se debe indicar al paciente que solicite atención médica sin demora si experimenta cualquier signo o síntoma de infección grave o de hipersensibilidad durante el tratamiento con EMPAVELI, especialmente si son indicativos de una infección por bacterias encapsuladas.

Excipientes con efecto conocido

Contenido de sorbitol

EMPAVELI 1080 mg contiene 820 mg de sorbitol en cada vial

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar/recibir este medicamento.

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con EMPAVELI fueron reacciones en el lugar de la inyección: eritema en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección y cardenales en la zona de inyección.

Otras reacciones adversas notificadas en más del 10% de los pacientes durante los estudios clínicos fueron infección del tracto respiratorio superior, diarrea, hemólisis, dolor abdominal, cefalea, fatiga y pirexia, tos, infección del tracto urinario, complicación de la vacunación, mareo, dolor en una extremidad, artralgia, dolor de espalda, náuseas. Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia fueron hemólisis y sepsis.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 recoge las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con pegcetacoplan en pacientes con HPN. Las reacciones adversas se presentan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y según su frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior Infección del tracto urinario
	Frecuentes	Sepsis Infección gastrointestinal Infección fúngica Infección cutánea Infección oral Infección de oído Infección del tracto respiratorio Infección vírica Infección bacteriana Orzuelo
	Poco frecuentes	COVID-19 Cervicitis Infección inguinal Neumonía Absceso nasal Herpes zóster Infección micótica vulvovaginal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Hemólisis
	Frecuentes	Trombocitopenia Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea Mareo
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
	Frecuentes	Disnea Epistaxis Dolor orofaríngeo Congestión nasal

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal Diarrea Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema Exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia Dolor de espalda Dolor en una extremidad
	Frecuentes	Mialgia Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Lesión renal aguda Cromaturia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Eritema en la zona de inyección Prurito en la zona de inyección Hinchazón en la zona de inyección Cardenales en la zona de inyección Fatiga Pirexia Dolor en la zona de inyección
	Frecuentes	Reacción en la zona de inyección Induración de la zona de inyección
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada Bilirrubina elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes	Complicación de la vacunación ¹

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas indicadas en la tabla corresponden a los estudios clínicos APL2-302, estudio 202, estudio 204 y estudio CP0514 en HPN.

Los términos medicamento similares se agrupan, cuando corresponda, en función de un concepto médico similar.

¹Las complicaciones de la vacunación aparecieron en relación con las vacunaciones obligatorias.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Debido a su mecanismo de acción, existe la posibilidad de que el uso de pegcetacoplan pueda aumentar el riesgo de infecciones, especialmente de las causadas por bacterias encapsuladas, incluidas *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipos A, C, W, Y y B y *Haemophilus influenzae*. Durante el estudio APL2-302, no se notificó ninguna infección grave causada por bacterias encapsuladas. Cuarenta y ocho pacientes sufrieron una infección durante el estudio. Las infecciones más frecuentes en los pacientes tratados con pegcetacoplan durante el estudio APL2-302 fueron infección del tracto respiratorio superior (28 casos, 35%). La mayoría de las infecciones notificadas en los pacientes tratados con pegcetacoplan durante el estudio APL2-302 no fueron graves y su intensidad fue predominantemente leve. Diez pacientes presentaron infecciones notificadas como graves, incluido un paciente que falleció de COVID-19. Las infecciones graves más frecuentes fueron sepsis (3 casos) (que llevaron a la suspensión de pegcetacoplan en un paciente) y gastroenteritis (3 casos); todas ellas se resolvieron.

Hemólisis

Diecinueve pacientes notificaron hemólisis durante el estudio APL2-302 en los pacientes tratados con pegcetacoplan. Siete casos se notificaron como graves, y 5 casos llevaron a la suspensión de pegcetacoplan y la dosis de pegcetacoplan se aumentó en 10 pacientes.

Inmunogenicidad

La incidencia de anticuerpos contra el fármaco (ADA) (ADA cero convertidos o ADA potenciados a partir del nivel preexistente) fue baja y, cuando estuvieron presentes, no tuvieron un impacto apreciable en la farmacocinética farmacodinámica, la eficacia o el perfil de seguridad de pegcetacoplan. A lo largo del estudio APL2-302, 2 de 80 pacientes habían desarrollado anticuerpos contra los péptidos de pegcetacoplan. Ambos pacientes también dieron positivo a anticuerpos neutralizantes (NAb). La respuesta de los NAb no tuvo un impacto claro sobre la farmacocinética o la eficacia clínica. Seis de los 80 pacientes desarrollaron incidencia de anticuerpos contra el PEG; 2 de ellos fueron seroconversiones y 4 fueron potenciados por el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), errores de medicación (EM) y problemas relacionados al uso del medicamento es obligatoria tras su

autorización; esta actividad permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar activamente TODAS estas situaciones al área de farmacovigilancia Pint Pharma Colombia S.A.S. a través del correo electrónico: pv.co@pint-pharma.com, así como al programa Nacional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en tanto tengan conocimiento de su ocurrencia. En el reporte se debe relacionar la mayor cantidad de información conocida disponible del paciente, medicamento(s) en uso, situación que se reporta y los datos del reportante. Mediante su notificación usted contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Sobredosis

Hasta la fecha, no se ha notificado ningún caso de sobredosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacción adversa e instaurar un tratamiento sintomático adecuado.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. Según los datos in vitro, pegcetacoplan tiene un potencial bajo de interacciones farmacológicas clínicas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos efectivos para prevenir el embarazo durante el tratamiento con pegcetacoplan y durante al menos 8 semanas después de la última dosis de pegcetacoplan. En las mujeres que tienen intención de quedarse embarazadas, se puede considerar el uso de EMPAVELI tras una evaluación de los riesgos y beneficios (ver Embarazo).

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de pegcetacoplan en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

No se recomienda utilizar EMPAVELI durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si pegcetacoplan se excreta en la leche materna. Se desconoce el potencial de absorción y daño para el lactante amamantado. Los datos en animales sugieren una baja excreción (menor del 1%, no significativa desde el punto de vista farmacológico) de pegcetacoplan en la leche de mono. Es poco probable que los lactantes amamantados tengan una exposición clínicamente relevante.

Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con pegcetacoplan.

Fertilidad

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se dispone de datos en animales ni en seres humanos sobre el efecto de pegcetacoplan sobre la fertilidad. En los estudios de toxicidad, no se observaron alteraciones microscópicas en los órganos reproductores masculinos o femeninos en monos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de EMPAVELI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

Aunque no se han observado diferencias aparentes relacionadas con la edad en los estudios clínicos, el número de pacientes de 65 años o más no es suficiente para determinar si ellos responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes. No hay pruebas que sugieran que deban tomarse precauciones especiales en el tratamiento de la población de edad avanzada.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) no tuvo efecto sobre la farmacocinética (PK) de pegcetacoplan; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de pegcetacoplan en los pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de datos sobre el uso de pegcetacoplan en pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT) que requieren hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de pegcetacoplan en pacientes con insuficiencia hepática; sin embargo, no se recomienda ningún ajuste posológico, ya que no se espera que la insuficiencia hepática afecte al aclaramiento de pegcetacoplan.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de EMPAVELI en niños con HPN de 0 a menos de 18 años. No se dispone de datos. Este medicamento no se debe utilizar en niños menores de 12 años, ya que no se dispone de datos preclínicos de seguridad para este grupo etario.

Vía de administración:

EMPAVELI solo se debe administrar por vía subcutánea utilizando un sistema de bomba de infusión de jeringa disponible en el mercado. Este medicamento puede ser autoadministrado. Cuando se inicie la autoadministración, el paciente será instruido por un profesional sanitario cualificado en las técnicas de infusión, el uso de un sistema de bomba de infusión de jeringa, el mantenimiento de un registro del tratamiento, el reconocimiento de las posibles reacciones adversas y las medidas a tomar en caso de que ellas se produzcan.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

EMPAVELI se debe infundir en el abdomen, los muslos o los brazos. Los lugares de infusión deben estar separados por una distancia mínima de 3 pulgadas (7,62 cm). Los lugares de infusión se deben rotar de una administración a otra. Debe evitarse la infusión en zonas en las que la piel esté sensible, contusionada, enrojecida o endurecida. Debe evitarse la infusión en zonas de la piel con tatuajes, cicatrices o estrías. El tiempo de infusión habitual es de aproximadamente 30 minutos (si se utilizan dos lugares) o de aproximadamente 60 minutos (si se utiliza uno solo). La infusión debe iniciarse sin demora después de cargar este medicamento en la jeringa. La administración debe realizarse dentro de las 2 horas siguientes a la preparación de la jeringa. Para consultar las instrucciones de preparación e infusión del medicamento.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos. La autoadministración y la infusión en el domicilio deben considerarse para los pacientes que han tolerado bien el tratamiento en centros de tratamiento experimentados. La decisión sobre la posibilidad de la autoadministración y de las infusiones en el domicilio debe tomarse después de la evaluación y la recomendación del médico responsable.

Posología

Pegcetacoplan puede ser administrado por un profesional sanitario, o por el paciente o el cuidador, después de haber recibido la instrucción adecuada.

Pegcetacoplan se administra dos veces por semana como una infusión subcutánea de 1080 mg con un sistema de bomba de infusión de jeringa disponible en el mercado que pueda administrar dosis de hasta 20 ml. La dosis de dos veces por semana se debe administrar el día 1 y el día 4 de cada semana de tratamiento.

La HPN es una enfermedad crónica y se recomienda continuar el tratamiento con EMPAVELI durante toda la vida del paciente, a menos que la interrupción de este medicamento esté clínicamente indicada.

Pacientes que cambian a EMPAVELI desde un inhibidor de C5

Durante las primeras 4 semanas, pegcetacoplan se administra en dosis subcutáneas de 1080 mg dos veces por semana, además de la dosis de tratamiento con el inhibidor de C5 que está recibiendo el paciente, para minimizar el riesgo de hemólisis debido a la interrupción brusca del tratamiento. Después de 4 semanas, el paciente debe suspender el inhibidor de C5 de forma definitiva antes de continuar la monoterapia con EMPAVELI.

Ajuste de la dosis de EMPAVELI

La pauta posológica puede cambiarse a 1080 mg cada tres días (p. ej., Día 1, Día 4, Día 7, Día 10, Día 13 y así sucesivamente) si el paciente tiene un nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) más de 2 veces por encima del límite superior de la normalidad. En caso de aumento de la dosis, la LDH debe controlarse dos veces por semana durante al menos 4 semanas.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosis omitida de EMPAVELI

Si se omite una dosis de pegcetacoplan, deberá administrarse tan pronto como sea posible y, a continuación, reanudarse la frecuencia de administración habitual.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

Aunque no se han observado diferencias aparentes relacionadas con la edad en los estudios clínicos, el número de pacientes de 65 años o más no es suficiente para determinar si ellos responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes. No hay pruebas que sugieran que deban tomarse precauciones especiales en el tratamiento de la población de edad avanzada.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) no tuvo efecto sobre la farmacocinética (PK) de pegcetacoplan; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de pegcetacoplan en los pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de datos sobre el uso de pegcetacoplan en pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT) que requieren hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de pegcetacoplan en pacientes con insuficiencia hepática; sin embargo, no se recomienda ningún ajuste posológico, ya que no se espera que la insuficiencia hepática afecte al aclaramiento de pegcetacoplan.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de EMPAVELI en niños con HPN de 0 a menos de 18 años. No se dispone de datos.

Este medicamento no se debe utilizar en niños menores de 12 años, ya que no se dispone de datos preclínicos de seguridad para este grupo etario.

Forma de administración

EMPAVELI solo se debe administrar por vía subcutánea utilizando un sistema de bomba de infusión de jeringa disponible en el mercado. Este medicamento puede ser autoadministrado. Cuando se inicie la autoadministración, el paciente será instruido por un profesional sanitario cualificado en las técnicas de infusión, el uso de un sistema de bomba de infusión de jeringa, el mantenimiento de un registro del tratamiento, el reconocimiento de las posibles reacciones adversas y las medidas a tomar en caso de que ellas se produzcan.

EMPAVELI se debe infundir en el abdomen, los muslos o los brazos. Los lugares de infusión deben estar separados por una distancia mínima de 3 pulgadas (7,5 cm). Los

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

lugares de infusión se deben rotar de una administración a otra. Debe evitarse la infusión en zonas en las que la piel esté sensible, contusionada, enrojecida o endurecida. Debe evitarse la infusión en zonas de la piel con tatuajes, cicatrices o estrías. El tiempo de infusión habitual es de aproximadamente 30 minutos (si se utilizan dos lugares) o de aproximadamente 60 minutos (si se utiliza uno solo). La infusión debe iniciarse sin demora después de cargar este medicamento en la jeringa. La administración debe realizarse dentro de las 2 horas siguientes a la preparación de la jeringa. Para consultar las instrucciones de preparación y infusión del medicamento, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

EMPAVELI se presenta como solución lista para usar en viales de un solo uso. Dado que la solución no contiene ningún conservante, este medicamento debe perfundirse inmediatamente después de preparar la jeringa.

EMPAVELI es una solución acuosa transparente, entre incolora y ligeramente amarillenta. No debe utilizarse si el líquido tiene un aspecto turbio, contiene partículas o es de color amarillo oscuro.

Lleve siempre el vial a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de su uso.

Retire la cápsula de cierre desprendible protectora del vial para descubrir la parte central del tapón de goma gris del vial. Limpie el tapón con una toallita con alcohol nueva y deje que se seque. No utilizar si falta la cápsula de cierre desprendible protectora o está dañada.

Opción 1: Si se utiliza un dispositivo de transferencia sin aguja (como un adaptador de vial), siga las instrucciones proporcionadas por el fabricante del mismo.

Opción 2: Si la transferencia se realiza con una aguja de transferencia y una jeringa, siga las siguientes instrucciones:

- Acople una aguja de transferencia estéril a una jeringa estéril.
- Tire del émbolo hacia atrás para llenar la jeringa de aire, unos 20 ml.
- Asegúrese de que el vial está en posición vertical. No ponga el vial boca abajo.
- Empuje la jeringa llena de aire, con la aguja de transferencia acoplada, a través del centro del tapón del vial.
- La punta de la aguja de transferencia no debe introducirse en la solución para evitar que se formen burbujas.
- Empuje suavemente el aire de la jeringa al interior del vial. Esto inyectará el aire de la jeringa en el vial.
- Invierta el vial.
- Con la punta de la aguja de transferencia introducida en la solución, tire lentamente del émbolo para llenar la jeringa con todo el líquido.
- Retire la jeringa llena con la aguja de transferencia del vial.
- No vuelva a tapar la aguja de transferencia. Desenrosque la aguja y tírela en el recipiente para objetos punzocortantes.

Siga las instrucciones del fabricante del dispositivo para preparar la bomba de perfusión y los tubos.

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las posibles zonas para la perfusión incluyen el abdomen, los muslos, las caderas o los brazos.

Rote los lugares de perfusión de una perfusión a la siguiente. Si se usan varios lugares de perfusión, deben estar separados al menos 7,5 cm.

El tiempo de perfusión habitual es de aproximadamente 30 minutos (si se utilizan dos lugares) o de aproximadamente 60 minutos (si se utiliza uno solo).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.9.0.0.N20

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
L04AJ03	PEGCETACOPLAN	SOLUCIÓN INYECTABLE	54 mg / mL (Vial x 20 mL)

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

La Sala recomienda declarar el principio activo pegcetacoplan como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, considera que no está incluido en ninguna de las excepciones señaladas en dicho decreto y, por lo tanto, recomienda la protección de la información no divulgada del producto de la referencia.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 1.0 para el producto Empaveli, se solicita al interesado:

1. Allegar los materiales correspondientes a las medidas de minimización de riesgo adicionales (MMR) en idioma español como son: Guía para profesionales de la salud, Tarjeta del paciente, Guía para el paciente / cuidador, Recordatorio anual de calendario de vacunación y descripción del Sistema de distribución controlada.
2. Allegar la traducción del resumen del PGR a idioma español, para fines de publicación.

3.1.1.3 CAMZYOS® 2.5 mg

Expediente : 20253450
Radicado : 20231109574 / 20241102026
Fecha : 26/04/2023 / 26/04/2024
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada cápsula contiene 2.5 mg de mavacamten

Forma Farmacéutica: Capsulas duras de liberación inmediata

Indicaciones:

CAMZYOS® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (HCM) obstructiva sintomática para mejorar la capacidad funcional, mejorar la clase de la New York Heart Association (NYHA) y los síntomas.

CAMZYOS® está indicado en pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (HCM) obstructiva sintomática para reducir la necesidad de terapia de reducción septal (TRS).

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 CCDS versión 3.0 de Febrero 2023 allegado mediante radicado 20231109574
- IPP CCDS versión 3.0 de Febrero 2023 allegado mediante radicado 20231109574

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231109574 / 20241102026 se solicita evaluación farmacológica con fines de registro sanitario para el principio activo mavacamten en presentación 2.5 mg de mavacamten (Camzyos® 2.5 mg) en la indicación... "camzyos® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (hcm) obstructiva sintomática para mejorar la capacidad funcional, mejorar la clase de la new york heart association (NYHA) y los síntomas. camzyos® está indicado en pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (HCM) obstructiva sintomática para reducir la necesidad de terapia de reducción septal (TRS)".

Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002 inserto e ipp CCDS versión 3.0 de Febrero 2023 allegados mediante Radicado 20231109574.

El interesado presenta estudios preclínicos tanto en modelos in vitro como en animales no evidenciaron riesgos de toxicidad.

El programa de desarrollo clínico comprende a la fecha 13 estudios clínicos de fase 1, 2 estudios clínicos de fase 2 y 2 estudios clínicos de fase 3, finalizados.

Los estudios de Fase 1 al evaluar la seguridad y tolerabilidad soportaron el diseño del estudio PIONNER-HCM de fase II (NCT02842242) en el cual se observó una reducción marcada del gradiente de TSVI posterior al ejercicio y una mejoría en los síntomas y en la capacidad del ejercicio.

Como soporte principal presenta el estudio EXPLORER-HCM (NCT03470545), fase 3, con enmascaramiento doble, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, internacional, de grupos paralelos, con 251 pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (HCM) obstructiva sintomática de clase II y III de la NYHA, FEVI ≥ 55 % y gradiente máximo del TSVI ≥ 50 mmHg en reposo o con provocación en el momento de la selección y un gradiente del TSVI con la maniobra de Valsalva ≥ 30 mmHg en el momento de la aleatorización. La mayoría de los pacientes recibían tratamiento de base para la MCH: el 96 % en el grupo de mavacamten (betabloqueantes el 76 %, antagonistas de los canales de calcio el 20 %) y el 87 % en el grupo de placebo (betabloqueantes el 74 %, antagonistas de los canales de calcio el 13 %).

Los pacientes se aleatorizaron en proporción de 1:1 para recibir una dosis inicial de 5 mg de mavacamten (123 pacientes) o placebo correspondiente (128 pacientes) una vez al día durante 30 semanas. La dosis se ajustó periódicamente para optimizar la respuesta de los pacientes (disminución del gradiente del TSVI con la maniobra de Valsalva) y mantener una FEVI ≥ 50 %; se determinó también en base a las concentraciones plasmáticas de mavacamten. Dentro del intervalo de dosis de 2,5 mg a 15 mg, 60 pacientes recibieron 5 mg y 40 pacientes recibieron 10 mg. Durante el estudio, 3 de 7 pacientes en tratamiento con mavacamten tenían una FEVI $< 50\%$ antes de la visita de la semana 30 e interrumpieron temporalmente su dosis; 2 pacientes reanudaron el tratamiento con la misma dosis y a 1 paciente se le redujo la dosis de 10 mg a 5 mg.

La variable principal incluía un cambio en la semana 30 en la capacidad de ejercicio medida por la pVO₂ y los síntomas medidos según la clasificación funcional de la NYHA, definidos como una mejora de la pVO₂ en $\geq 1,5$ ml/kg/min y una mejora en la clase de la NYHA en al menos 1 grado o en una mejora de la pVO₂ en $\geq 3,0$ ml/kg/min y sin empeoramiento en la clase de la NYHA.

Una mayor proporción de pacientes tratados con mavacamten cumplió las variables principales (37% vs 17%; IC 95%: 8,7-30,1; p = 0.0005)

la mejoría en la clase funcional de la NYHA fue significativamente mayor en el grupo de mavacamten que en el grupo control (65% vs 31.25%; IC 95%: 22,2-45,4; p <0.0001).

El estado de salud de los pacientes se evaluó a las 30 semanas de tratamiento considerándose cambios clínicamente significativos en los cuestionarios KCCQ y HCMSQ-SoB siendo favorables significativamente en el grupo de pacientes de mavacamten.

El síncope (0.8%) fue la única reacción adversa al fármaco que provocó la discontinuación del tratamiento en pacientes que recibían mavacamten. Las reacciones adversas que ocurrieron en $>5\%$ de los pacientes y más comúnmente con mavacamten que con el placebo fueron mareos (27% frente a 18%) y síncope (6% frente a 2%).

El estudio MYK-461-007 (MAVA-LTE) (NCT03470545) de largo plazo iniciados en octubre 2018 incluye 224 pacientes con HCM obstructiva sintomática del estudio fase 3.

El reporte más reciente del MAVA-LTE con fecha de corte 31 de agosto de 2021, a esta fecha el 88.7% de los pacientes en la cohorte que participó en el estudio EXPLORER-HCM había completado 48 semanas de tratamiento y el 14.7% había completado 96 semanas de tratamiento con una exposición 315 pacientes-año.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En cuanto a la eficacia, el tratamiento con mavacamten mostró mejoras clínicamente importantes en los gradientes del TSVI, la clase NYHA y los niveles de NT-proBNP a las 48 semanas y más en pacientes con HCM obstructiva sintomática; estos resultados fueron consistentes con el estudio original (EXPLORER-HCM).

La Sala recomienda aprobar la información farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada cápsula contiene 2.5 mg de mavacamten

Forma Farmacéutica: Capsulas duras de liberación inmediata

Indicaciones:

Mavacamten (Camzyos®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) sintomática de clase funcional II y III según la New York Heart Association (NYHA) y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 55\%$, que no estén controlados pese a dosis máximas toleradas de un betabloqueante no vasodilatador o un calcio-antagonista no dihidropiridínico.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones Específicas del Medicamento

Ninguna.

Advertencias y Precauciones Específicas del Producto

Insuficiencia Cardíaca por Disfunción Sistólica

CAMZYOS reduce la LVEF y puede causar insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica definida como LVEF sintomática $< 50\%$. Los pacientes con una enfermedad grave intercurrente como infección grave o arritmia (incluida la fibrilación auricular u otra taquiarritmia no controlada) pueden tener mayor riesgo de disfunción sistólica y progresar a insuficiencia cardiaca.

La aparición o el empeoramiento de disnea, dolor torácico, fatiga, palpitaciones, edemas en las piernas o elevaciones del péptido natriurético N-terminal pro-B (NT-proBNP) pueden ser signos y síntomas de disfunción sistólica y deben motivar una evaluación de la función cardiaca. La LVEF debe medirse antes de iniciar el tratamiento y luego vigilarse estrechamente. Puede ser necesaria la interrupción del tratamiento para asegurar que la LVEF se mantiene $\geq 50\%$.

Riesgo de Insuficiencia Cardíaca o Pérdida de Respuesta a Mavacamten debido a Interacciones Farmacológicas.

CAMZYOS se metaboliza principalmente por las enzimas del citocromo P450 (CYP) 2C19 y CYP 3A4, lo que puede dar lugar a las siguientes interacciones farmacológicas:

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Iniciar o aumentar la dosis de un inhibidor fuerte o moderado del CYP3A4 o de cualquier inhibidor del CYP2C19 puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca debido a disfunción sistólica.
- La interrupción o disminución de la dosis de un inhibidor fuerte o moderado del CYP3A4 o de cualquier inhibidor del CYP2C19 puede conducir a una pérdida de la respuesta terapéutica a CAMZYOS.
- El inicio de un inductor fuerte del CYP3A4 o del CYP2C19 puede provocar una pérdida de respuesta terapéutica a CAMZYOS.
- La interrupción del tratamiento con un inductor potente de CYP3A4 o CYP2C19 puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica.

Antes y durante el tratamiento con CAMZYOS, debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones con otros medicamentos, incluidos los de venta libre (como omeprazol o esomeprazol). Puede ser necesario un ajuste de la dosis de CAMZYOS y una estrecha vigilancia en pacientes que inician o discontinúan el tratamiento con, o cambian la dosis de, un inhibidor fuerte o moderado del CYP 3A4 o cualquier inhibidor del CYP2C19 o inductores fuertes del CYP2C19 o CYP3A4. No se recomienda la administración intermitente de estos medicamentos.

Uso concomitante de inotrópicos negativos

Existen datos limitados sobre el uso de CAMZYOS con disopiramida o el uso de CAMZYOS en pacientes que toman betabloqueantes en combinación con verapamilo o diltiazem. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se tomen estos medicamentos o combinaciones concomitantes y se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentan disfunción sistólica.

Toxicidad Embrionaria y Fetal:

Con base en estudios en animales, mavacamten puede causar daño embrionario y fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y las mujeres que queden embarazadas mientras reciben el tratamiento deben ser informadas del riesgo potencial para el feto. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con CAMZYOS y durante al menos 4 meses después de discontinuar el tratamiento.

Reacciones adversas:

Experiencia Clínica

La seguridad de CAMZYOS se evaluó en EXPLORER-HCM, un ensayo en fase 3, con enmascaramiento doble, aleatorizado y controlado con placebo. De los 251 pacientes adultos con HCM obstructiva en este ensayo, 123 pacientes fueron tratados con una dosis diaria de 2.5 mg, 5 mg, 10 mg o 15 mg de CAMZYOS y 128 fueron tratados con placebo. Los pacientes tratados con CAMZYOS recibieron una mediana de duración de la exposición de 30.4 semanas (intervalo: 1.6 a 40.3 semanas).

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las características de la población fueron una mediana de edad de 59 años (intervalo: 26 a 82) con un 36.1 % de pacientes ≥ 65 años y un 6.5 % de pacientes ≥ 75 años, 94 % blancos, 54 % hombres.

Dos pacientes de 123 (1.6 %) en el grupo CAMZYOS y ningún paciente (0 %) en el grupo placebo interrumpieron el medicamento del ensayo.

Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1,000$); y muy raros ($< 1/10,000$). Dentro de cada categoría, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas	Frecuencia	
		CAMZYOS	Placebo
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuentes (21.1 %)	(13.3 %)
(Trastornos cardíacos)	Insuficiencia cardíaca	Frecuente (2.4 %)	(2.3 %)
	Disfunción sistólica ^a	Frecuente (6.5 %)	(1.6 %)

^a Definida como LVEF < 50 % con o sin síntomas.

La seguridad de CAMZYOS en los pacientes se evaluó más a fondo en VALOR-HCM, un ensayo en fase 3, con enmascaramiento doble, aleatorizado y controlado con placebo. De los 112 adultos con HCM obstructiva sintomática, 56 pacientes fueron tratados con CAMZYOS 2.5 – 15 mg diarios y 55 con placebo. La mediana de la duración de la exposición de los pacientes tratados con CAMZYOS fue de 17 semanas (intervalo: 3 – 19 semanas).

En los pacientes tratados con CAMZYOS no se produjeron reacciones adversas que obligaran a discontinuar el tratamiento.

La reacción adversa que se produjo en más del 5 % de los pacientes y fue más frecuente con CAMZYOS que con placebo fue el mareo (13 % frente al 6 %).

Efectos sobre la Función Sistólica

En el ensayo EXPLORER-HCM, 7 (6 %) pacientes del grupo de CAMZYOS y 2 (2 %) pacientes del grupo placebo experimentaron reducciones reversibles de la LVEF < 50 % (mediana: 48 %; intervalo: 35 – 49 %) durante el tratamiento. Ninguno de los 7 pacientes que recibieron mavacamten presentó disfunción sistólica que condujera a insuficiencia cardíaca. En 3 de los 7 pacientes tratados con CAMZYOS y en 1 de los 2 pacientes tratados con placebo, estas reducciones se observaron sin otras manifestaciones clínicas (p. ej., síntomas). En los 7 pacientes tratados con CAMZYOS, la LVEF se recuperó tras la interrupción de CAMZYOS y completaron el estudio (véase la sección 5.2).

Experiencia Posterior a la Comercialización

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ninguna.

Resultados de Laboratorio

Ninguno

Interacciones:

Efecto de Otros Medicamentos sobre CAMZYOS

CAMZYOS se metaboliza principalmente por CYP2C19 y en menor medida por CYP3A4. Por tanto, los inhibidores/inductores potentes de CYP3A4 o cualquier inhibidor/inductor de CYP2C19 pueden afectar la depuración de CAMZYOS y aumentar/disminuir la concentración plasmática de CAMZYOS.

Inhibidores de CYP2C19 y CYP3A4

La administración conjunta de mavacamten con un inhibidor débil de CYP2C19 o un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A4 produjo un aumento de la concentración plasmática de mavacamten.

Se recomienda iniciar o aumentar la dosis de uso concomitante con un inhibidor fuerte de CYP2C19 (incluido, entre otros, fluoxetina, fluconazol, fluvoxamina), ajustar la dosis de mavacamten y vigilar la LVEF 4 semanas después, y posteriormente reanudar la vigilancia de los pacientes y el programa de ajuste de dosis.

Inicio o ajuste de la dosis de uso concomitante con un inhibidor moderado o débil de CYP2C19 (incluido, entre otros, omeprazol, esomeprazol, voriconazol) o un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A4 (incluido, entre otros, claritromicina, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, ritonavir, cobicistat, telaprevir, zumo de pomelo, diltiazem, verapamilo), se debe considerar un aumento de las evaluaciones clínicas y un ajuste de la dosis. No se recomienda la administración intermitente de inhibidores de CYP2C19 (como omeprazol o esomeprazol).

Inductores de CYP2C19 y CYP3A4

La administración conjunta de mavacamten con cualquier inductor de CYP2C19 o un inductor fuerte de CYP3A4 (incluido, entre otros, rifampicina, enzalutamida, apalutamida, fenitoína, mitotano, dabrafenib, carbamazepina, hierba de San Juan) puede dar lugar a una disminución de la concentración plasmática de mavacamten. Si se discontinúa el tratamiento concomitante con un inductor fuerte de CYP2C19 o CYP3A4, vigilar la LVEF 4 semanas después de la discontinuación del inductor, posteriormente reanudar la vigilancia y el plan de ajuste.

Efecto de CAMZYOS sobre Otros Medicamentos

Véase la sección Estudios de interacciones farmacológicas.

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Otras Interacciones

Medicamentos que Reducen la Contractilidad Cardíaca

En el estudio EXPLORER-HCM, 119 de los 123 pacientes que recibieron CAMZYOS recibieron tratamiento concomitante con betabloqueantes (n=94), verapamilo (n=19) o diltiazem (n=6).

En el estudio VALOR-HCM, 53 de los 56 pacientes que recibieron CAMZYOS durante el período controlado aleatorizado recibieron tratamiento concomitante con los siguientes medicamentos (en monoterapia o en combinación con otro tratamiento): betabloqueante (n=45), verapamilo o diltiazem (n=16), y/o disopiramida (n=14). En el estudio global, incluidos los pacientes que fueron tratados con CAMZYOS después del período de enmascaramiento doble, 37 de 112 pacientes (33 %) recibieron CAMZYOS con tratamiento HCM de referencia combinado; 22 de 112 pacientes (20 %) recibieron disopiramida como monoterapia o en combinación con otros tratamientos y no se observaron indicios de disfunción sistólica. Se dispone de información limitada sobre la posibilidad de una interacción farmacodinámica entre CAMZYOS y otros medicamentos que también reducen la contractilidad cardíaca (véase 11.1.5). Si se inicia el tratamiento con un nuevo inotrope negativo, o si se aumenta la dosis de un inotrope negativo, en un paciente que recibe CAMZYOS, debe proporcionarse una estrecha vigilancia médica con control ecocardiográfico de la LVEF hasta que se hayan alcanzado dosis estables y la respuesta clínica.

Poblaciones especiales:

Embarazo

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el riesgo para el desarrollo asociado al uso de CAMZYOS en mujeres embarazadas. Con base en datos en animales, CAMZYOS puede causar daño fetal cuando se administra a una hembra embarazada.

CAMZYOS no debe administrarse a pacientes embarazadas. Las mujeres con capacidad de procrear que se sometan a un tratamiento con CAMZYOS deben ser informadas del riesgo potencial para el feto y se les debe aconsejar que eviten quedar embarazadas antes o durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la interrupción del mismo.

Si la paciente queda embarazada mientras recibe el medicamento, debe ser informada del peligro potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si mavacamten o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a los efectos adversos desconocidos de mavacamten en recién nacidos/lactantes amamantados, debe decidirse si se discontinúa la lactancia durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la última dosis o si se discontinúa el tratamiento,

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Machos y Hembras con Capacidad de Procrear

En un estudio de toxicología reproductiva CAMZYOS no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas macho o hembra.

Consideraciones Relativas a la Reproducción

Prueba de embarazo

Confirmar una prueba de embarazo negativa en mujeres con capacidad de procrear antes de iniciar el tratamiento.

Anticoncepción

Aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que eviten quedar embarazadas y que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con CAMZYOS y durante al menos 4 meses después de interrumpir el tratamiento.

Trabajo de Parto y Parto

Ninguno.

Uso Pediátrico

No se aplica.

Uso Geriátrico

Ninguno

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis Recomendada

La dosis inicial recomendada de CAMZYOS es de 5 mg por vía oral una vez al día. La cápsula debe tragarse entera con agua y puede tomarse con o sin alimentos.

Dosis Olvidadas o Retrasadas

Si se olvida una dosis, debe tomarse lo antes posible, y la siguiente dosis programada debe tomarse a la hora habitual del día siguiente. No deben tomarse dos dosis el mismo día.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60 - <90 ml/min/1.73m²) a moderada (eGFR 30 - <60 ml/min/1.73m²). Debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml/min/1.73m²), ya que CAMZYOS no se ha estudiado en esta población.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) a moderada (Child-Pugh B). Debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), ya que CAMZYOS no se ha estudiado en esta población.

Pediátrica y Adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CAMZYOS en pacientes pediátricos menores de 18 años. No se dispone de datos.

Geriatría

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años o mayores.

Terapia Concomitante

Se recomienda que los pacientes que inicien o modifiquen el tratamiento con agentes inhibidores o inductores del CYP450 sigan las indicaciones de la tabla 1. Iniciar mavacamten a la dosis inicial recomendada de 5 mg por vía oral una vez al día en pacientes que estén en tratamiento estable con un inhibidor de CYP2C19 o CYP3A4, o con un inductor de CYP2C19 o CYP3A4.

Tabla 1: Modificación de la Dosis con Medicamentos Concomitantes

Medicamento concomitante	Modificación de la dosis / control
Inhibidores	
- Inicio o aumento de la dosis de: - inhibidor fuerte de CYP2C19	- Disminuir la dosis de mavacamten en un nivel o interrumpir el tratamiento si se está tomando 2.5 mg. - Monitorear la LVEF 4 semanas después, y posteriormente reanudar la vigilancia de los pacientes y el plan de ajuste
- Inicio o ajuste de la dosis de: - inhibidor moderado o débil de CYP2C19 - inhibidor fuerte o moderado de CYP3A4	- Considerar la vigilancia adicional de la LVEF - Ajustar la dosis de mavacamten en función de la evaluación clínica
Inductores	
- Descontinuación de: - fuerte inductor de CYP2C19 - fuerte inductor de CYP3A4	Vigilar la LVEF 4 semanas después de la descontinuación del inductor, posteriormente reanudar el plan de vigilancia y ajuste

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica:

7.9.0.0.N120 Se acepta únicamente para el manejo de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) sintomática.

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
C01EB24	MAVACAMTEN	CÁPSULA DURA	2.5 mg
C01EB24	MAVACAMTEN	CÁPSULA DURA	5 mg
C01EB24	MAVACAMTEN	CÁPSULA DURA	10 mg
C01EB24	MAVACAMTEN	CÁPSULA DURA	15 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 3,0 del producto Camzyos se considera que:

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

Finalmente, la Sala recomienda declarar el principio activo mavacamten como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, considera que no está incluido en ninguna de las excepciones señaladas en dicho decreto y, por lo tanto, recomienda la protección de la información no divulgada del producto de la referencia.

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.

3.1.1.4 CAMZYOS® 5 mg

Expediente : 20253465
 Radicado : 20231109717 / 20241102019
 Fecha : 26/04/2023 / 26/04/2024
 Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada cápsula contiene 5 mg de mavacamten

Forma Farmacéutica: Capsulas duras de liberación inmediata

Indicaciones:

CAMZYOS® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (HCM) obstructiva sintomática para mejorar la capacidad funcional, mejorar la clase de la New York Heart Association (NYHA) y los síntomas.

CAMZYOS® está indicado en pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (HCM) obstructiva sintomática para reducir la necesidad de terapia de reducción septal (TRS).

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 CCDS versión 3.0 de Febrero 2023 allegado mediante radicado 20231109717
- IPP CCDS versión 3.0 de Febrero 2023 allegado mediante radicado 20231109717

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231109717 / 20241102019 se solicita evaluación farmacológica con fines de registro sanitario para el principio activo mavacamten en presentación 5 mg de mavacamten (Camzyos® 5 mg) en la indicación..."Camzyos® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (hcm) obstructiva sintomática para mejorar la capacidad funcional, mejorar la clase de la new york heart association (NYHA) y los síntomas. camzyos® está indicado en pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (HCM) obstructiva sintomática para reducir la necesidad de terapia de reducción septal (TRS)".

Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002 inserto e ipp CCDS versión 3.0 de Febrero 2023 allegados mediante Radicado 20231109717.

El interesado presenta estudios preclínicos tanto en modelos in vitro como en animales no evidenciaron riesgos de toxicidad.

El programa de desarrollo clínico comprende a la fecha 13 estudios clínicos de fase 1, 2 estudios clínicos de fase 2 y 2 estudios clínicos de fase 3, finalizados.

Los estudios de Fase 1 al evaluar la seguridad y tolerabilidad soportaron el diseño del estudio PIONNER-HCM de fase II (NCT02842242) en el cual se observó una reducción marcada del gradiente de TSVI posterior al ejercicio y una mejoría en los síntomas y en la capacidad del ejercicio.

Como soporte principal presenta el estudio EXPLORER-HCM (NCT03470545), fase 3, con enmascaramiento doble, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, internacional, de grupos paralelos, con 251 pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (HCM) obstructiva sintomática de clase II y III de la NYHA, FEVI ≥ 55 % y gradiente máximo del TSVI ≥ 50 mmHg en reposo o con provocación en el momento de la selección y un gradiente del TSVI con la maniobra de Valsalva ≥ 30 mmHg en el momento de la aleatorización. La mayoría de los pacientes recibían tratamiento de base para la MCH: el 96 % en el grupo de mavacamten (betabloqueantes el 76 %, antagonistas de los canales de calcio el 20 %) y el 87 % en el grupo de placebo (betabloqueantes el 74 %, antagonistas de los canales de calcio el 13 %).

Los pacientes se aleatorizaron en proporción de 1:1 para recibir una dosis inicial de 5 mg de mavacamten (123 pacientes) o placebo correspondiente (128 pacientes) una vez al día durante 30 semanas. La dosis se ajustó periódicamente para optimizar la respuesta de los pacientes (disminución del gradiente del TSVI con la maniobra de Valsalva) y mantener una FEVI ≥ 50 %; se determinó también en base a las concentraciones plasmáticas de mavacamten. Dentro del intervalo de dosis de 2,5 mg a 15 mg, 60 pacientes recibieron 5 mg y 40 pacientes recibieron 10 mg. Durante el estudio, 3 de 7 pacientes en tratamiento con mavacamten tenían una FEVI $< 50\%$ antes de la visita de la semana 30 e interrumpieron temporalmente su dosis; 2 pacientes reanudaron el tratamiento con la misma dosis y a 1 paciente se le redujo la dosis de 10 mg a 5 mg.

La variable principal incluía un cambio en la semana 30 en la capacidad de ejercicio medida por la pVO₂ y los síntomas medidos según la clasificación funcional de la NYHA, definidos como una mejora de la pVO₂ en $\geq 1,5$ ml/kg/min y una mejora en la clase de la NYHA en al menos 1 grado o en una mejora de la pVO₂ en $\geq 3,0$ ml/kg/min y sin empeoramiento en la clase de la NYHA.

Una mayor proporción de pacientes tratados con mavacamten cumplió las variables principales (37% vs 17%; IC 95%: 8,7-30,1; p = 0.0005)

la mejoría en la clase funcional de la NYHA fue significativamente mayor en el grupo de mavacamten que en el grupo control (65% vs 31.25%; IC 95%: 22,2-45,4; p <0.0001).

El estado de salud de los pacientes se evaluó a las 30 semanas de tratamiento considerándose cambios clínicamente significativos en los cuestionarios KCCQ y HCMSQ-SoB siendo favorables significativamente en el grupo de pacientes de mavacamten.

El síncope (0.8%) fue la única reacción adversa al fármaco que provocó la discontinuación del tratamiento en pacientes que recibían mavacamten. Las reacciones adversas que ocurrieron en $>5\%$ de los pacientes y más comúnmente con mavacamten que con el placebo fueron mareos (27% frente a 18%) y síncope (6% frente a 2%).

El estudio MYK-461-007 (MAVA-LTE) (NCT03470545) de largo plazo iniciados en octubre 2018 incluye 224 pacientes con HCM obstructiva sintomática del estudio fase 3.

El reporte más reciente del MAVA-LTE con fecha de corte 31 de agosto de 2021, a esta fecha el 88.7% de los pacientes en la cohorte que participó en el estudio EXPLORER-HCM había completado 48 semanas de tratamiento y el 14.7% había completado 96 semanas de tratamiento con una exposición 315 pacientes-año.

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En cuanto a la eficacia, el tratamiento con mavacamten mostró mejoras clínicamente importantes en los gradientes del TSVI, la clase NYHA y los niveles de NT-proBNP a las 48 semanas y más en pacientes con HCM obstructiva sintomática; estos resultados fueron consistentes con el estudio original (EXPLORER-HCM).

La Sala recomienda aprobar la información farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada cápsula contiene 2.5 mg de mavacamten

Forma Farmacéutica: Capsulas duras de liberación inmediata

Indicaciones:

Mavacamten (Camzyos®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) sintomática de clase funcional II y III según la New York Heart Association (NYHA) y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 55\%$, que no estén controlados pese a dosis máximas toleradas de un betabloqueante no vasodilatador o un calcio-antagonista no dihidropiridínico.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones Específicas del Medicamento

Ninguna.

Advertencias y Precauciones Específicas del Producto

Insuficiencia Cardíaca por Disfunción Sistólica

CAMZYOS reduce la LVEF y puede causar insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica definida como LVEF sintomática $< 50\%$. Los pacientes con una enfermedad grave intercurrente como infección grave o arritmia (incluida la fibrilación auricular u otra taquiarritmia no controlada) pueden tener mayor riesgo de disfunción sistólica y progresar a insuficiencia cardiaca.

La aparición o el empeoramiento de disnea, dolor torácico, fatiga, palpitaciones, edemas en las piernas o elevaciones del péptido natriurético N-terminal pro-B (NT-proBNP) pueden ser signos y síntomas de disfunción sistólica y deben motivar una evaluación de la función cardiaca. La LVEF debe medirse antes de iniciar el tratamiento y luego vigilarse estrechamente. Puede ser necesaria la interrupción del tratamiento para asegurar que la LVEF se mantiene $\geq 50\%$.

Riesgo de Insuficiencia Cardíaca o Pérdida de Respuesta a Mavacamten debido a Interacciones Farmacológicas.

CAMZYOS se metaboliza principalmente por las enzimas del citocromo P450 (CYP) 2C19 y CYP 3A4, lo que puede dar lugar a las siguientes interacciones farmacológicas:

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Iniciar o aumentar la dosis de un inhibidor fuerte o moderado del CYP3A4 o de cualquier inhibidor del CYP2C19 puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca debido a disfunción sistólica.
- La interrupción o disminución de la dosis de un inhibidor fuerte o moderado del CYP3A4 o de cualquier inhibidor del CYP2C19 puede conducir a una pérdida de la respuesta terapéutica a CAMZYOS.
- El inicio de un inductor fuerte del CYP3A4 o del CYP2C19 puede provocar una pérdida de respuesta terapéutica a CAMZYOS.
- La interrupción del tratamiento con un inductor potente de CYP3A4 o CYP2C19 puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica.

Antes y durante el tratamiento con CAMZYOS, debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones con otros medicamentos, incluidos los de venta libre (como omeprazol o esomeprazol). Puede ser necesario un ajuste de la dosis de CAMZYOS y una estrecha vigilancia en pacientes que inician o descontinúan el tratamiento con, o cambian la dosis de, un inhibidor fuerte o moderado del CYP 3A4 o cualquier inhibidor del CYP2C19 o inductores fuertes del CYP2C19 o CYP3A4. No se recomienda la administración intermitente de estos medicamentos.

Uso concomitante de inotrópicos negativos

Existen datos limitados sobre el uso de CAMZYOS con disopiramida o el uso de CAMZYOS en pacientes que toman betabloqueantes en combinación con verapamilo o diltiazem. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se tomen estos medicamentos o combinaciones concomitantes y se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentan disfunción sistólica.

Toxicidad Embrionaria y Fetal:

Con base en estudios en animales, mavacamten puede causar daño embrionario y fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y las mujeres que queden embarazadas mientras reciben el tratamiento deben ser informadas del riesgo potencial para el feto. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con CAMZYOS y durante al menos 4 meses después de discontinuar el tratamiento.

Reacciones adversas:

Experiencia Clínica

La seguridad de CAMZYOS se evaluó en EXPLORER-HCM, un ensayo en fase 3, con enmascaramiento doble, aleatorizado y controlado con placebo. De los 251 pacientes adultos con HCM obstructiva en este ensayo, 123 pacientes fueron tratados con una dosis diaria de 2.5 mg, 5 mg, 10 mg o 15 mg de CAMZYOS y 128 fueron tratados con placebo. Los pacientes tratados con CAMZYOS recibieron una mediana de duración de la exposición de 30.4 semanas (intervalo: 1.6 a 40.3 semanas).

Las características de la población fueron una mediana de edad de 59 años (intervalo: 26 a 82) con un 36.1 % de pacientes ≥ 65 años y un 6.5 % de pacientes ≥ 75 años, 94 % blancos, 54 % hombres.

Dos pacientes de 123 (1.6 %) en el grupo CAMZYOS y ningún paciente (0 %) en el grupo placebo interrumpieron el medicamento del ensayo.

Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1,000$); y muy raros ($< 1/10,000$). Dentro de cada categoría, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas	Frecuencia	
		CAMZYOS	Placebo
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuentes (21.1 %)	(13.3 %)
(Trastornos cardíacos)	Insuficiencia cardíaca	Frecuente (2.4 %)	(2.3 %)
	Disfunción sistólica ^a	Frecuente (6.5 %)	(1.6 %)

^a Definida como LVEF < 50 % con o sin síntomas.

La seguridad de CAMZYOS en los pacientes se evaluó más a fondo en VALOR-HCM, un ensayo en fase 3, con enmascaramiento doble, aleatorizado y controlado con placebo. De los 112 adultos con HCM obstructiva sintomática, 56 pacientes fueron tratados con CAMZYOS 2.5 – 15 mg diarios y 55 con placebo. La mediana de la duración de la exposición de los pacientes tratados con CAMZYOS fue de 17 semanas (intervalo: 3 – 19 semanas).

En los pacientes tratados con CAMZYOS no se produjeron reacciones adversas que obligaran a discontinuar el tratamiento.

La reacción adversa que se produjo en más del 5 % de los pacientes y fue más frecuente con CAMZYOS que con placebo fue el mareo (13 % frente al 6 %).

Efectos sobre la Función Sistólica

En el ensayo EXPLORER-HCM, 7 (6 %) pacientes del grupo de CAMZYOS y 2 (2 %) pacientes del grupo placebo experimentaron reducciones reversibles de la LVEF < 50 % (mediana: 48 %; intervalo: 35 – 49 %) durante el tratamiento. Ninguno de los 7 pacientes que recibieron mavacamten presentó disfunción sistólica que condujera a insuficiencia cardíaca. En 3 de los 7 pacientes tratados con CAMZYOS y en 1 de los 2 pacientes tratados con placebo, estas reducciones se observaron sin otras manifestaciones clínicas (p. ej., síntomas). En los 7 pacientes tratados con CAMZYOS, la LVEF se recuperó tras la interrupción de CAMZYOS y completaron el estudio (véase la sección 5.2).

Experiencia Posterior a la Comercialización

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ninguna.

Resultados de Laboratorio

Ninguno

Interacciones:

Efecto de Otros Medicamentos sobre CAMZYOS

CAMZYOS se metaboliza principalmente por CYP2C19 y en menor medida por CYP3A4. Por tanto, los inhibidores/inductores potentes de CYP3A4 o cualquier inhibidor/inductor de CYP2C19 pueden afectar la depuración de CAMZYOS y aumentar/disminuir la concentración plasmática de CAMZYOS.

Inhibidores de CYP2C19 y CYP3A4

La administración conjunta de mavacamten con un inhibidor débil de CYP2C19 o un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A4 produjo un aumento de la concentración plasmática de mavacamten.

Se recomienda iniciar o aumentar la dosis de uso concomitante con un inhibidor fuerte de CYP2C19 (incluido, entre otros, fluoxetina, fluconazol, fluvoxamina), ajustar la dosis de mavacamten y vigilar la LVEF 4 semanas después, y posteriormente reanudar la vigilancia de los pacientes y el programa de ajuste de dosis.

Inicio o ajuste de la dosis de uso concomitante con un inhibidor moderado o débil de CYP2C19 (incluido, entre otros, omeprazol, esomeprazol, voriconazol) o un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A4 (incluido, entre otros, claritromicina, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, ritonavir, cobicistat, telaprevir, zumo de pomelo, diltiazem, verapamilo), se debe considerar un aumento de las evaluaciones clínicas y un ajuste de la dosis. No se recomienda la administración intermitente de inhibidores de CYP2C19 (como omeprazol o esomeprazol).

Inductores de CYP2C19 y CYP3A4

La administración conjunta de mavacamten con cualquier inductor de CYP2C19 o un inductor fuerte de CYP3A4 (incluido, entre otros, rifampicina, enzalutamida, apalutamida, fenitoína, mitotano, dabrafenib, carbamazepina, hierba de San Juan) puede dar lugar a una disminución de la concentración plasmática de mavacamten. Si se discontinúa el tratamiento concomitante con un inductor fuerte de CYP2C19 o CYP3A4, vigilar la LVEF 4 semanas después de la discontinuación del inductor, posteriormente reanudar la vigilancia y el plan de ajuste.

Efecto de CAMZYOS sobre Otros Medicamentos

Véase la sección Estudios de interacciones farmacológicas.

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Otras Interacciones

Medicamentos que Reducen la Contractilidad Cardíaca

En el estudio EXPLORER-HCM, 119 de los 123 pacientes que recibieron CAMZYOS recibieron tratamiento concomitante con betabloqueantes (n=94), verapamilo (n=19) o diltiazem (n=6).

En el estudio VALOR-HCM, 53 de los 56 pacientes que recibieron CAMZYOS durante el período controlado aleatorizado recibieron tratamiento concomitante con los siguientes medicamentos (en monoterapia o en combinación con otro tratamiento): betabloqueante (n=45), verapamilo o diltiazem (n=16), y/o disopiramida (n=14). En el estudio global, incluidos los pacientes que fueron tratados con CAMZYOS después del período de enmascaramiento doble, 37 de 112 pacientes (33 %) recibieron CAMZYOS con tratamiento HCM de referencia combinado; 22 de 112 pacientes (20 %) recibieron disopiramida como monoterapia o en combinación con otros tratamientos y no se observaron indicios de disfunción sistólica. Se dispone de información limitada sobre la posibilidad de una interacción farmacodinámica entre CAMZYOS y otros medicamentos que también reducen la contractilidad cardíaca (véase 11.1.5). Si se inicia el tratamiento con un nuevo inotropeo negativo, o si se aumenta la dosis de un inotropeo negativo, en un paciente que recibe CAMZYOS, debe proporcionarse una estrecha vigilancia médica con control ecocardiográfico de la LVEF hasta que se hayan alcanzado dosis estables y la respuesta clínica.

Poblaciones especiales:

Embarazo

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el riesgo para el desarrollo asociado al uso de CAMZYOS en mujeres embarazadas. Con base en datos en animales, CAMZYOS puede causar daño fetal cuando se administra a una hembra embarazada.

CAMZYOS no debe administrarse a pacientes embarazadas. Las mujeres con capacidad de procrear que se sometan a un tratamiento con CAMZYOS deben ser informadas del riesgo potencial para el feto y se les debe aconsejar que eviten quedar embarazadas antes o durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la interrupción del mismo.

Si la paciente queda embarazada mientras recibe el medicamento, debe ser informada del peligro potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si mavacamten o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a los efectos adversos desconocidos de mavacamten en recién nacidos/lactantes amamantados, debe decidirse si se discontinúa la lactancia durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la última dosis o si se discontinúa el tratamiento,

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Machos y Hembras con Capacidad de Procrear

En un estudio de toxicología reproductiva CAMZYOS no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas macho o hembra.

Consideraciones Relativas a la Reproducción

Prueba de embarazo

Confirmar una prueba de embarazo negativa en mujeres con capacidad de procrear antes de iniciar el tratamiento.

Anticoncepción

Aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que eviten quedar embarazadas y que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con CAMZYOS y durante al menos 4 meses después de interrumpir el tratamiento.

Trabajo de Parto y Parto

Ninguno.

Uso Pediátrico

No se aplica.

Uso Geriátrico

Ninguno

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis Recomendada

La dosis inicial recomendada de CAMZYOS es de 5 mg por vía oral una vez al día. La cápsula debe tragarse entera con agua y puede tomarse con o sin alimentos.

Dosis Olvidadas o Retrasadas

Si se olvida una dosis, debe tomarse lo antes posible, y la siguiente dosis programada debe tomarse a la hora habitual del día siguiente. No deben tomarse dos dosis el mismo día.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60 - <90 ml/min/1.73m²) a moderada (eGFR 30 - <60 ml/min/1.73m²). Debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml/min/1.73m²), ya que CAMZYOS no se ha estudiado en esta población.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) a moderada (Child-Pugh B). Debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), ya que CAMZYOS no se ha estudiado en esta población.

Pediátrica y Adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CAMZYOS en pacientes pediátricos menores de 18 años. No se dispone de datos.

Geriatría

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años o mayores.

Terapia Concomitante

Se recomienda que los pacientes que inicien o modifiquen el tratamiento con agentes inhibidores o inductores del CYP450 sigan las indicaciones de la tabla 1. Iniciar mavacamten a la dosis inicial recomendada de 5 mg por vía oral una vez al día en pacientes que estén en tratamiento estable con un inhibidor de CYP2C19 o CYP3A4, o con un inductor de CYP2C19 o CYP3A4.

Tabla 1: Modificación de la Dosis con Medicamentos Concomitantes

Medicamento concomitante	Modificación de la dosis / control
Inhibidores	
- Inicio o aumento de la dosis de: - inhibidor fuerte de CYP2C19	- Disminuir la dosis de mavacamten en un nivel o interrumpir el tratamiento si se está tomando 2.5 mg. - Monitorear la LVEF 4 semanas después, y posteriormente reanudar la vigilancia de los pacientes y el plan de ajuste
- Inicio o ajuste de la dosis de: - inhibidor moderado o débil de CYP2C19 - inhibidor fuerte o moderado de CYP3A4	- Considerar la vigilancia adicional de la LVEF - Ajustar la dosis de mavacamten en función de la evaluación clínica
Inductores	
- Descontinuación de: - fuerte inductor de CYP2C19 - fuerte inductor de CYP3A4	Vigilar la LVEF 4 semanas después de la descontinuación del inductor, posteriormente reanudar el plan de vigilancia y ajuste

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica:

7.9.0.0.N120 Se acepta únicamente para el manejo de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) sintomática.

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
C01EB24	MAVACAMTEN	CÁPSULA DURA	2.5 mg
C01EB24	MAVACAMTEN	CÁPSULA DURA	5 mg
C01EB24	MAVACAMTEN	CÁPSULA DURA	10 mg
C01EB24	MAVACAMTEN	CÁPSULA DURA	15 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 3,0 del producto Camzyos se considera que:

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

Finalmente, la Sala recomienda declarar el principio activo mavacamten como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, considera que no está incluido en ninguna de las excepciones señaladas en dicho decreto y, por lo tanto, recomienda la protección de la información no divulgada del producto de la referencia.

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.

3.1.1.5 CAMZYOS® 10 mg

Expediente : 20253486
Radicado : 20231109856 / 20241102022
Fecha : 26/04/2023 / 26/04/2024
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 10 mg de mavacamten

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma Farmacéutica: Capsulas duras de liberación inmediata

Indicaciones:

CAMZYOS® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (HCM) obstructiva sintomática para mejorar la capacidad funcional, mejorar la clase de la New York Heart Association (NYHA) y los síntomas.

CAMZYOS® está indicado en pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (HCM) obstructiva sintomática para reducir la necesidad de terapia de reducción septal (TRS).

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 CCDS versión 3.0 de Febrero 2023 allegado mediante radicado 20231109856
- IPP CCDS versión 3.0 de Febrero 2023 allegado mediante radicado 20231109856

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231109856 / 20241102022 se solicita evaluación farmacológica con fines de registro sanitario para el principio activo mavacamten en presentación 10 mg de mavacamten (Camzyos® 10 mg) en la indicación... "Camzyos® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (hcm) obstructiva sintomática para mejorar la capacidad funcional, mejorar la clase de la new york heart association (NYHA) y los síntomas. camzyos® está indicado en pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (HCM) obstructiva sintomática para reducir la necesidad de terapia de reducción septal (TRS)".

Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002 inserto e ipp CCDS versión 3.0 de Febrero 2023 allegados mediante Radicado 20231109856.

El interesado presenta estudios preclínicos tanto en modelos in vitro como en animales no evidenciaron riesgos de toxicidad.

El programa de desarrollo clínico comprende a la fecha 13 estudios clínicos de fase 1, 2 estudios clínicos de fase 2 y 2 estudios clínicos de fase 3, finalizados.

Los estudios de Fase 1 al evaluar la seguridad y tolerabilidad soportaron el diseño del estudio PIONNER-HCM de fase II (NCT02842242) en el cual se observó una reducción marcada del gradiente de TSVI posterior al ejercicio y una mejoría en los síntomas y en la capacidad del ejercicio.

Como soporte principal presenta el estudio EXPLORER-HCM (NCT03470545), fase 3, con enmascaramiento doble, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, internacional, de grupos paralelos, con 251 pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (HCM) obstructiva sintomática de clase II y III de la NYHA, FEVI ≥ 55 % y

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

gradiente máximo del TSVI ≥ 50 mmHg en reposo o con provocación en el momento de la selección y un gradiente del TSVI con la maniobra de Valsalva ≥ 30 mmHg en el momento de la aleatorización. La mayoría de los pacientes recibían tratamiento de base para la MCH: el 96 % en el grupo de mavacamten (betabloqueantes el 76 %, antagonistas de los canales de calcio el 20 %) y el 87 % en el grupo de placebo (betabloqueantes el 74 %, antagonistas de los canales de calcio el 13 %).

Los pacientes se aleatorizaron en proporción de 1:1 para recibir una dosis inicial de 5 mg de mavacamten (123 pacientes) o placebo correspondiente (128 pacientes) una vez al día durante 30 semanas. La dosis se ajustó periódicamente para optimizar la respuesta de los pacientes (disminución del gradiente del TSVI con la maniobra de Valsalva) y mantener una FEVI ≥ 50 %; se determinó también en base a las concentraciones plasmáticas de mavacamten. Dentro del intervalo de dosis de 2,5 mg a 15 mg, 60 pacientes recibieron 5 mg y 40 pacientes recibieron 10 mg. Durante el estudio, 3 de 7 pacientes en tratamiento con mavacamten tenían una FEVI < 50 % antes de la visita de la semana 30 e interrumpieron temporalmente su dosis; 2 pacientes reanudaron el tratamiento con la misma dosis y a 1 paciente se le redujo la dosis de 10 mg a 5 mg.

La variable principal incluía un cambio en la semana 30 en la capacidad de ejercicio medida por la pVO₂ y los síntomas medidos según la clasificación funcional de la NYHA, definidos como una mejora de la pVO₂ en $\geq 1,5$ ml/kg/min y una mejora en la clase de la NYHA en al menos 1 grado o en una mejora de la pVO₂ en $\geq 3,0$ ml/kg/min y sin empeoramiento en la clase de la NYHA.

Una mayor proporción de pacientes tratados con mavacamten cumplió las variables principales (37% vs 17%; IC 95%: 8,7-30,1; p = 0.0005)

la mejoría en la clase funcional de la NYHA fue significativamente mayor en el grupo de mavacamten que en el grupo control (65% vs 31.25%; IC 95%: 22,2-45,4; p <0.0001).

El estado de salud de los pacientes se evaluó a las 30 semanas de tratamiento considerándose cambios clínicamente significativos en los cuestionarios KCCQ y HCMSQ-SoB siendo favorables significativamente en el grupo de pacientes de mavacamten.

El síncope (0.8%) fue la única reacción adversa al fármaco que provocó la discontinuación del tratamiento en pacientes que recibían mavacamten. Las reacciones adversas que ocurrieron en >5 % de los pacientes y más comúnmente con mavacamten que con el placebo fueron mareos (27% frente a 18%) y síncope (6% frente a 2%).

El estudio MYK-461-007 (MAVA-LTE) (NCT03470545) de largo plazo iniciados en octubre 2018 incluye 224 pacientes con HCM obstructiva sintomática del estudio fase 3.

El reporte más reciente del MAVA-LTE con fecha de corte 31 de agosto de 2021, a esta fecha el 88.7% de los pacientes en la cohorte que participó en el estudio EXPLORER-HCM había completado 48 semanas de tratamiento y el 14.7% había completado 96 semanas de tratamiento con una exposición 315 pacientes-año.

En cuanto a la eficacia, el tratamiento con mavacamten mostró mejoras clínicamente importantes en los gradientes del TSVI, la clase NYHA y los niveles de NT-proBNP a las 48 semanas y más en pacientes con HCM obstructiva sintomática; estos resultados fueron consistentes con el estudio original (EXPLORER-HCM).

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala recomienda aprobar la información farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada cápsula contiene 2.5 mg de mavacamten

Forma Farmacéutica: Capsulas duras de liberación inmediata

Indicaciones:

Mavacamten (Camzyos®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) sintomática de clase funcional II y III según la New York Heart Association (NYHA) y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 55\%$, que no estén controlados pese a dosis máximas toleradas de un betabloqueante no vasodilatador o un calcio-antagonista no dihidropiridínico.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones Específicas del Medicamento

Ninguna.

Advertencias y Precauciones Específicas del Producto

Insuficiencia Cardíaca por Disfunción Sistólica

CAMZYOS reduce la LVEF y puede causar insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica definida como LVEF sintomática $< 50\%$. Los pacientes con una enfermedad grave intercurrente como infección grave o arritmia (incluida la fibrilación auricular u otra taquiarritmia no controlada) pueden tener mayor riesgo de disfunción sistólica y progresar a insuficiencia cardiaca.

La aparición o el empeoramiento de disnea, dolor torácico, fatiga, palpitaciones, edemas en las piernas o elevaciones del péptido natriurético N-terminal pro-B (NT-proBNP) pueden ser signos y síntomas de disfunción sistólica y deben motivar una evaluación de la función cardiaca. La LVEF debe medirse antes de iniciar el tratamiento y luego vigilarse estrechamente. Puede ser necesaria la interrupción del tratamiento para asegurar que la LVEF se mantiene $\geq 50\%$.

Riesgo de Insuficiencia Cardíaca o Pérdida de Respuesta a Mavacamten debido a Interacciones Farmacológicas.

CAMZYOS se metaboliza principalmente por las enzimas del citocromo P450 (CYP) 2C19 y CYP 3A4, lo que puede dar lugar a las siguientes interacciones farmacológicas:

- Iniciar o aumentar la dosis de un inhibidor fuerte o moderado del CYP3A4 o de cualquier inhibidor del CYP2C19 puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardiaca debido a disfunción sistólica.

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- La interrupción o disminución de la dosis de un inhibidor fuerte o moderado del CYP3A4 o de cualquier inhibidor del CYP2C19 puede conducir a una pérdida de la respuesta terapéutica a CAMZYOS.
- El inicio de un inductor fuerte del CYP3A4 o del CYP2C19 puede provocar una pérdida de respuesta terapéutica a CAMZYOS.
- La interrupción del tratamiento con un inductor potente de CYP3A4 o CYP2C19 puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica.

Antes y durante el tratamiento con CAMZYOS, debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones con otros medicamentos, incluidos los de venta libre (como omeprazol o esomeprazol). Puede ser necesario un ajuste de la dosis de CAMZYOS y una estrecha vigilancia en pacientes que inician o descontinúan el tratamiento con, o cambian la dosis de, un inhibidor fuerte o moderado del CYP 3A4 o cualquier inhibidor del CYP2C19 o inductores fuertes del CYP2C19 o CYP3A4. No se recomienda la administración intermitente de estos medicamentos.

Uso concomitante de inotrópicos negativos

Existen datos limitados sobre el uso de CAMZYOS con disopiramida o el uso de CAMZYOS en pacientes que toman betabloqueantes en combinación con verapamilo o diltiazem. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se tomen estos medicamentos o combinaciones concomitantes y se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentan disfunción sistólica.

Toxicidad Embrionaria y Fetal:

Con base en estudios en animales, mavacamten puede causar daño embrionario y fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y las mujeres que queden embarazadas mientras reciben el tratamiento deben ser informadas del riesgo potencial para el feto. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con CAMZYOS y durante al menos 4 meses después de discontinuar el tratamiento.

Reacciones adversas:

Experiencia Clínica

La seguridad de CAMZYOS se evaluó en EXPLORER-HCM, un ensayo en fase 3, con enmascaramiento doble, aleatorizado y controlado con placebo. De los 251 pacientes adultos con HCM obstructiva en este ensayo, 123 pacientes fueron tratados con una dosis diaria de 2.5 mg, 5 mg, 10 mg o 15 mg de CAMZYOS y 128 fueron tratados con placebo. Los pacientes tratados con CAMZYOS recibieron una mediana de duración de la exposición de 30.4 semanas (intervalo: 1.6 a 40.3 semanas).

Las características de la población fueron una mediana de edad de 59 años (intervalo: 26 a 82) con un 36.1 % de pacientes ≥65 años y un 6.5 % de pacientes ≥75 años, 94 % blancos, 54 % hombres.

Dos pacientes de 123 (1.6 %) en el grupo CAMZYOS y ningún paciente (0 %) en el grupo placebo interrumpieron el medicamento del ensayo.

Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1,000$); y muy raros ($< 1/10,000$). Dentro de cada categoría, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas	Frecuencia	
		CAMZYOS	Placebo
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuentes (21.1 %)	(13.3 %)
(Trastornos cardíacos)	Insuficiencia cardíaca	Frecuente (2.4 %)	(2.3 %)
	Disfunción sistólica ^a	Frecuente (6.5 %)	(1.6 %)

^a Definida como LVEF < 50 % con o sin síntomas.

La seguridad de CAMZYOS en los pacientes se evaluó más a fondo en VALOR-HCM, un ensayo en fase 3, con enmascaramiento doble, aleatorizado y controlado con placebo. De los 112 adultos con HCM obstructiva sintomática, 56 pacientes fueron tratados con CAMZYOS 2.5 – 15 mg diarios y 55 con placebo. La mediana de la duración de la exposición de los pacientes tratados con CAMZYOS fue de 17 semanas (intervalo: 3 – 19 semanas).

En los pacientes tratados con CAMZYOS no se produjeron reacciones adversas que obligaran a discontinuar el tratamiento.

La reacción adversa que se produjo en más del 5 % de los pacientes y fue más frecuente con CAMZYOS que con placebo fue el mareo (13 % frente al 6 %).

Efectos sobre la Función Sistólica

En el ensayo EXPLORER-HCM, 7 (6 %) pacientes del grupo de CAMZYOS y 2 (2 %) pacientes del grupo placebo experimentaron reducciones reversibles de la LVEF < 50 % (mediana: 48 %; intervalo: 35 – 49 %) durante el tratamiento. Ninguno de los 7 pacientes que recibieron mavacamten presentó disfunción sistólica que condujera a insuficiencia cardíaca. En 3 de los 7 pacientes tratados con CAMZYOS y en 1 de los 2 pacientes tratados con placebo, estas reducciones se observaron sin otras manifestaciones clínicas (p. ej., síntomas). En los 7 pacientes tratados con CAMZYOS, la LVEF se recuperó tras la interrupción de CAMZYOS y completaron el estudio.

Experiencia Posterior a la Comercialización

Ninguna.

Resultados de Laboratorio

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ninguno

Interacciones:

Efecto de Otros Medicamentos sobre CAMZYOS

CAMZYOS se metaboliza principalmente por CYP2C19 y en menor medida por CYP3A4. Por tanto, los inhibidores/inductores potentes de CYP3A4 o cualquier inhibidor/inductor de CYP2C19 pueden afectar la depuración de CAMZYOS y aumentar/disminuir la concentración plasmática de CAMZYOS.

Inhibidores de CYP2C19 y CYP3A4

La administración conjunta de mavacamten con un inhibidor débil de CYP2C19 o un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A4 produjo un aumento de la concentración plasmática de mavacamten.

Se recomienda iniciar o aumentar la dosis de uso concomitante con un inhibidor fuerte de CYP2C19 (incluido, entre otros, fluoxetina, fluconazol, fluvoxamina), ajustar la dosis de mavacamten y vigilar la LVEF 4 semanas después, y posteriormente reanudar la vigilancia de los pacientes y el programa de ajuste de dosis.

Inicio o ajuste de la dosis de uso concomitante con un inhibidor moderado o débil de CYP2C19 (incluido, entre otros, omeprazol, esomeprazol, voriconazol) o un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A4 (incluido, entre otros, claritromicina, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, ritonavir, cobicistat, telaprevir, zumo de pomelo, diltiazem, verapamilo), se debe considerar un aumento de las evaluaciones clínicas y un ajuste de la dosis. No se recomienda la administración intermitente de inhibidores de CYP2C19 (como omeprazol o esomeprazol).

Inductores de CYP2C19 y CYP3A4

La administración conjunta de mavacamten con cualquier inductor de CYP2C19 o un inductor fuerte de CYP3A4 (incluido, entre otros, rifampicina, enzalutamida, apalutamida, fenitoína, mitotano, dabrafenib, carbamazepina, hierba de San Juan) puede dar lugar a una disminución de la concentración plasmática de mavacamten. Si se discontinúa el tratamiento concomitante con un inductor fuerte de CYP2C19 o CYP3A4, vigilar la LVEF 4 semanas después de la discontinuación del inductor, posteriormente reanudar la vigilancia y el plan de ajuste.

Efecto de CAMZYOS sobre Otros Medicamentos

Véase la sección Estudios de interacciones farmacológicas.

Otras Interacciones

Medicamentos que Reducen la Contractilidad Cardíaca

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el estudio EXPLORER-HCM, 119 de los 123 pacientes que recibieron CAMZYOS recibieron tratamiento concomitante con betabloqueantes (n=94), verapamilo (n=19) o diltiazem (n=6).

En el estudio VALOR-HCM, 53 de los 56 pacientes que recibieron CAMZYOS durante el período controlado aleatorizado recibieron tratamiento concomitante con los siguientes medicamentos (en monoterapia o en combinación con otro tratamiento): betabloqueante (n=45), verapamilo o diltiazem (n=16), y/o disopiramida (n=14). En el estudio global, incluidos los pacientes que fueron tratados con CAMZYOS después del período de enmascaramiento doble, 37 de 112 pacientes (33 %) recibieron CAMZYOS con tratamiento HCM de referencia combinado; 22 de 112 pacientes (20 %) recibieron disopiramida como monoterapia o en combinación con otros tratamientos y no se observaron indicios de disfunción sistólica. Se dispone de información limitada sobre la posibilidad de una interacción farmacodinámica entre CAMZYOS y otros medicamentos que también reducen la contractilidad cardíaca (véase 11.1.5). Si se inicia el tratamiento con un nuevo inotrope negativo, o si se aumenta la dosis de un inotrope negativo, en un paciente que recibe CAMZYOS, debe proporcionarse una estrecha vigilancia médica con control ecocardiográfico de la LVEF hasta que se hayan alcanzado dosis estables y la respuesta clínica.

Poblaciones especiales:

Embarazo

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el riesgo para el desarrollo asociado al uso de CAMZYOS en mujeres embarazadas. Con base en datos en animales, CAMZYOS puede causar daño fetal cuando se administra a una hembra embarazada.

CAMZYOS no debe administrarse a pacientes embarazadas. Las mujeres con capacidad de procrear que se sometan a un tratamiento con CAMZYOS deben ser informadas del riesgo potencial para el feto y se les debe aconsejar que eviten quedar embarazadas antes o durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la interrupción del mismo.

Si la paciente queda embarazada mientras recibe el medicamento, debe ser informada del peligro potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si mavacamten o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a los efectos adversos desconocidos de mavacamten en recién nacidos/lactantes amamantados, debe decidirse si se descontinúa la lactancia durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la última dosis o si se descontinúa el tratamiento, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Machos y Hembras con Capacidad de Procrear

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En un estudio de toxicología reproductiva CAMZYOS no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas macho o hembra.

Consideraciones Relativas a la Reproducción

Prueba de embarazo

Confirmar una prueba de embarazo negativa en mujeres con capacidad de procrear antes de iniciar el tratamiento.

Anticoncepción

Aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que eviten quedar embarazadas y que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con CAMZYOS y durante al menos 4 meses después de interrumpir el tratamiento.

Trabajo de Parto y Parto

Ninguno.

Uso Pediátrico

No se aplica.

Uso Geriátrico

Ninguno

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis Recomendada

La dosis inicial recomendada de CAMZYOS es de 5 mg por vía oral una vez al día. La cápsula debe tragarse entera con agua y puede tomarse con o sin alimentos.

Dosis Olvidadas o Retrasadas

Si se olvida una dosis, debe tomarse lo antes posible, y la siguiente dosis programada debe tomarse a la hora habitual del día siguiente. No deben tomarse dos dosis el mismo día.

Insuficiencia Renal

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60 - <90 ml/min/1.73m²) a moderada (eGFR 30 - <60 ml/min/1.73m²). Debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml/min/1.73m²), ya que CAMZYOS no se ha estudiado en esta población.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) a moderada (Child-Pugh B). Debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), ya que CAMZYOS no se ha estudiado en esta población.

Pediatría y Adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CAMZYOS en pacientes pediátricos menores de 18 años. No se dispone de datos.

Geriatría

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años o mayores.

Terapia Concomitante

Se recomienda que los pacientes que inicien o modifiquen el tratamiento con agentes inhibidores o inductores del CYP450 sigan las indicaciones de la tabla 1. Iniciar mavacamten a la dosis inicial recomendada de 5 mg por vía oral una vez al día en pacientes que estén en tratamiento estable con un inhibidor de CYP2C19 o CYP3A4, o con un inductor de CYP2C19 o CYP3A4.

Tabla 1: Modificación de la Dosis con Medicamentos Concomitantes

Medicamento concomitante	Modificación de la dosis / control
Inhibidores	
- Inicio o aumento de la dosis de: - inhibidor fuerte de CYP2C19	- Disminuir la dosis de mavacamten en un nivel o interrumpir el tratamiento si se está tomando 2.5 mg. - Monitorear la LVEF 4 semanas después, y posteriormente reanudar la vigilancia de los pacientes y el plan de ajuste
- Inicio o ajuste de la dosis de: - inhibidor moderado o débil de CYP2C19 - inhibidor fuerte o moderado de CYP3A4	- Considerar la vigilancia adicional de la LVEF - Ajustar la dosis de mavacamten en función de la evaluación clínica
Inductores	
- Descontinuación de: - fuerte inductor de CYP2C19 - fuerte inductor de CYP3A4	Vigilar la LVEF 4 semanas después de la descontinuación del inductor, posteriormente reanudar el plan de vigilancia y ajuste

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Norma farmacológica:

7.9.0.0.N120 Se acepta únicamente para el manejo de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) sintomática.

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
C01EB24	MAVACAMTEN	CÁPSULA DURA	2.5 mg
C01EB24	MAVACAMTEN	CÁPSULA DURA	5 mg
C01EB24	MAVACAMTEN	CÁPSULA DURA	10 mg
C01EB24	MAVACAMTEN	CÁPSULA DURA	15 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 3,0 del producto Camzyos se considera que:

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

Finalmente, la Sala recomienda declarar el principio activo mavacamten como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, considera que no está incluido en ninguna de las excepciones señaladas en dicho decreto y, por lo tanto, recomienda la protección de la información no divulgada del producto de la referencia.

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.

3.1.1.6 CAMZYOS® 15 mg

Expediente : 20253505
Radicado : 20231109931 / 20241102008
Fecha : 26/04/2023 / 26/04/2024
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 15 mg de mavacamten

Forma Farmacéutica: Capsulas duras de liberación inmediata

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

CAMZYOS® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (HCM) obstructiva sintomática para mejorar la capacidad funcional, mejorar la clase de la New York Heart Association (NYHA) y los síntomas.

CAMZYOS® está indicado en pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (HCM) obstructiva sintomática para reducir la necesidad de terapia de reducción septal (TRS).

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 CCDS versión 3.0 de Febrero 2023 allegado mediante radicado 20231109931
- IPP CCDS versión 3.0 de Febrero 2023 allegado mediante radicado 20231109931

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231109931 / 20241102008 se solicita evaluación farmacológica con fines de registro sanitario para el principio activo mavacamten en presentación 15 mg de mavacamten (Camzyos® 15 mg) en la indicación... "Camzyos® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (hcm) obstructiva sintomática para mejorar la capacidad funcional, mejorar la clase de la new york heart association (NYHA) y los síntomas. camzyos® está indicado en pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (HCM) obstructiva sintomática para reducir la necesidad de terapia de reducción septal (TRS)".

Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002 inserto e ipp CCDS versión 3.0 de Febrero 2023 allegados mediante Radicado 20231109931.

El interesado presenta estudios preclínicos tanto en modelos in vitro como en animales no evidenciaron riesgos de toxicidad.

El programa de desarrollo clínico comprende a la fecha 13 estudios clínicos de fase 1, 2 estudios clínicos de fase 2 y 2 estudios clínicos de fase 3, finalizados.

Los estudios de Fase 1 al evaluar la seguridad y tolerabilidad soportaron el diseño del estudio PIONNER-HCM de fase II (NCT02842242) en el cual se observó una reducción marcada del gradiente de TSVI posterior al ejercicio y una mejoría en los síntomas y en la capacidad del ejercicio.

Como soporte principal presenta el estudio EXPLORER-HCM (NCT03470545), fase 3, con enmascaramiento doble, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, internacional, de grupos paralelos, con 251 pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica (HCM) obstructiva sintomática de clase II y III de la NYHA, FEVI ≥ 55 % y gradiente máximo del TSVI ≥ 50 mmHg en reposo o con provocación en el momento del selección y un gradiente del TSVI con la maniobra de Valsalva ≥ 30 mmHg en el momento

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de la aleatorización. La mayoría de los pacientes recibían tratamiento de base para la MCH: el 96 % en el grupo de mavacamten (betabloqueantes el 76 %, antagonistas de los canales de calcio el 20 %) y el 87 % en el grupo de placebo (betabloqueantes el 74 %, antagonistas de los canales de calcio el 13 %).

Los pacientes se aleatorizaron en proporción de 1:1 para recibir una dosis inicial de 5 mg de mavacamten (123 pacientes) o placebo correspondiente (128 pacientes) una vez al día durante 30 semanas. La dosis se ajustó periódicamente para optimizar la respuesta de los pacientes (disminución del gradiente del TSVI con la maniobra de Valsalva) y mantener una FEVI ≥ 50 %; se determinó también en base a las concentraciones plasmáticas de mavacamten. Dentro del intervalo de dosis de 2,5 mg a 15 mg, 60 pacientes recibieron 5 mg y 40 pacientes recibieron 10 mg. Durante el estudio, 3 de 7 pacientes en tratamiento con mavacamten tenían una FEVI < 50 % antes de la visita de la semana 30 e interrumpieron temporalmente su dosis; 2 pacientes reanudaron el tratamiento con la misma dosis y a 1 paciente se le redujo la dosis de 10 mg a 5 mg.

La variable principal incluía un cambio en la semana 30 en la capacidad de ejercicio medida por la pVO₂ y los síntomas medidos según la clasificación funcional de la NYHA, definidos como una mejora de la pVO₂ en $\geq 1,5$ ml/kg/min y una mejora en la clase de la NYHA en al menos 1 grado o en una mejora de la pVO₂ en $\geq 3,0$ ml/kg/min y sin empeoramiento en la clase de la NYHA.

Una mayor proporción de pacientes tratados con mavacamten cumplió las variables principales (37% vs 17%; IC 95%: 8,7-30,1; p = 0.0005)

la mejoría en la clase funcional de la NYHA fue significativamente mayor en el grupo de mavacamten que en el grupo control (65% vs 31.25%; IC 95%: 22,2-45,4; p <0.0001).

El estado de salud de los pacientes se evaluó a las 30 semanas de tratamiento considerándose cambios clínicamente significativos en los cuestionarios KCCQ y HCMSQ-SoB siendo favorables significativamente en el grupo de pacientes de mavacamten.

El síncope (0.8%) fue la única reacción adversa al fármaco que provocó la discontinuación del tratamiento en pacientes que recibían mavacamten. Las reacciones adversas que ocurrieron en >5 % de los pacientes y más comúnmente con mavacamten que con el placebo fueron mareos (27% frente a 18%) y síncope (6% frente a 2%).

El estudio MYK-461-007 (MAVA-LTE) (NCT03470545) de largo plazo iniciados en octubre 2018 incluye 224 pacientes con HCM obstructiva sintomática del estudio fase 3.

El reporte más reciente del MAVA-LTE con fecha de corte 31 de agosto de 2021, a esta fecha el 88.7% de los pacientes en la cohorte que participó en el estudio EXPLORER-HCM había completado 48 semanas de tratamiento y el 14.7% había completado 96 semanas de tratamiento con una exposición 315 pacientes-año.

En cuanto a la eficacia, el tratamiento con mavacamten mostró mejoras clínicamente importantes en los gradientes del TSVI, la clase NYHA y los niveles de NT-proBNP a las 48 semanas y más en pacientes con HCM obstructiva sintomática; estos resultados fueron consistentes con el estudio original (EXPLORER-HCM).

La Sala recomienda aprobar la información farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada cápsula contiene 15 mg de mavacamten

Forma Farmacéutica: Capsulas duras de liberación inmediata

Indicaciones:

Mavacamten (Camzyos®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) sintomática de clase funcional II y III según la New York Heart Association (NYHA) y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 55\%$, que no estén controlados pese a dosis máximas toleradas de un betabloqueante no vasodilatador o un calcio-antagonista no dihidropiridínico.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones Específicas del Medicamento

Ninguna.

Advertencias y Precauciones Específicas del Producto

Insuficiencia Cardíaca por Disfunción Sistólica

CAMZYOS reduce la LVEF y puede causar insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica definida como LVEF sintomática $< 50\%$. Los pacientes con una enfermedad grave intercurrente como infección grave o arritmia (incluida la fibrilación auricular u otra taquiarritmia no controlada) pueden tener mayor riesgo de disfunción sistólica y progresar a insuficiencia cardiaca.

La aparición o el empeoramiento de disnea, dolor torácico, fatiga, palpitaciones, edemas en las piernas o elevaciones del péptido natriurético N-terminal pro-B (NT-proBNP) pueden ser signos y síntomas de disfunción sistólica y deben motivar una evaluación de la función cardiaca. La LVEF debe medirse antes de iniciar el tratamiento y luego vigilarse estrechamente. Puede ser necesaria la interrupción del tratamiento para asegurar que la LVEF se mantiene $\geq 50\%$.

Riesgo de Insuficiencia Cardíaca o Pérdida de Respuesta a Mavacamten debido a Interacciones Farmacológicas.

CAMZYOS se metaboliza principalmente por las enzimas del citocromo P450 (CYP) 2C19 y CYP 3A4, lo que puede dar lugar a las siguientes interacciones farmacológicas:

- Iniciar o aumentar la dosis de un inhibidor fuerte o moderado del CYP3A4 o de cualquier inhibidor del CYP2C19 puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardiaca debido a disfunción sistólica.

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- La interrupción o disminución de la dosis de un inhibidor fuerte o moderado del CYP3A4 o de cualquier inhibidor del CYP2C19 puede conducir a una pérdida de la respuesta terapéutica a CAMZYOS.
- El inicio de un inductor fuerte del CYP3A4 o del CYP2C19 puede provocar una pérdida de respuesta terapéutica a CAMZYOS.
- La interrupción del tratamiento con un inductor potente de CYP3A4 o CYP2C19 puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica.

Antes y durante el tratamiento con CAMZYOS, debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones con otros medicamentos, incluidos los de venta libre (como omeprazol o esomeprazol). Puede ser necesario un ajuste de la dosis de CAMZYOS y una estrecha vigilancia en pacientes que inician o descontinúan el tratamiento con, o cambian la dosis de, un inhibidor fuerte o moderado del CYP 3A4 o cualquier inhibidor del CYP2C19 o inductores fuertes del CYP2C19 o CYP3A4. No se recomienda la administración intermitente de estos medicamentos.

Uso concomitante de inotrópicos negativos

Existen datos limitados sobre el uso de CAMZYOS con disopiramida o el uso de CAMZYOS en pacientes que toman betabloqueantes en combinación con verapamilo o diltiazem. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se tomen estos medicamentos o combinaciones concomitantes y se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentan disfunción sistólica.

Toxicidad Embrionaria y Fetal:

Con base en estudios en animales, mavacamten puede causar daño embrionario y fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y las mujeres que queden embarazadas mientras reciben el tratamiento deben ser informadas del riesgo potencial para el feto. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con CAMZYOS y durante al menos 4 meses después de discontinuar el tratamiento.

Reacciones adversas:

Experiencia Clínica

La seguridad de CAMZYOS se evaluó en EXPLORER-HCM, un ensayo en fase 3, con enmascaramiento doble, aleatorizado y controlado con placebo. De los 251 pacientes adultos con HCM obstructiva en este ensayo, 123 pacientes fueron tratados con una dosis diaria de 2.5 mg, 5 mg, 10 mg o 15 mg de CAMZYOS y 128 fueron tratados con placebo. Los pacientes tratados con CAMZYOS recibieron una mediana de duración de la exposición de 30.4 semanas (intervalo: 1.6 a 40.3 semanas).

Las características de la población fueron una mediana de edad de 59 años (intervalo: 26 a 82) con un 36.1 % de pacientes ≥ 65 años y un 6.5 % de pacientes ≥ 75 años, 94 % blancos, 54 % hombres.

Dos pacientes de 123 (1.6 %) en el grupo CAMZYOS y ningún paciente (0 %) en el grupo placebo interrumpieron el medicamento del ensayo.

Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1,000$); y muy raros ($< 1/10,000$). Dentro de cada categoría, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas	Frecuencia	
		CAMZYOS	Placebo
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuentes (21.1 %)	(13.3 %)
(Trastornos cardíacos)	Insuficiencia cardíaca	Frecuente (2.4 %)	(2.3 %)
	Disfunción sistólica ^a	Frecuente (6.5 %)	(1.6 %)

^a Definida como LVEF < 50 % con o sin síntomas.

La seguridad de CAMZYOS en los pacientes se evaluó más a fondo en VALOR-HCM, un ensayo en fase 3, con enmascaramiento doble, aleatorizado y controlado con placebo. De los 112 adultos con HCM obstructiva sintomática, 56 pacientes fueron tratados con CAMZYOS 2.5 – 15 mg diarios y 55 con placebo. La mediana de la duración de la exposición de los pacientes tratados con CAMZYOS fue de 17 semanas (intervalo: 3 – 19 semanas).

En los pacientes tratados con CAMZYOS no se produjeron reacciones adversas que obligaran a discontinuar el tratamiento.

La reacción adversa que se produjo en más del 5 % de los pacientes y fue más frecuente con CAMZYOS que con placebo fue el mareo (13 % frente al 6 %).

Efectos sobre la Función Sistólica

En el ensayo EXPLORER-HCM, 7 (6 %) pacientes del grupo de CAMZYOS y 2 (2 %) pacientes del grupo placebo experimentaron reducciones reversibles de la LVEF < 50 % (mediana: 48 %; intervalo: 35 – 49 %) durante el tratamiento. Ninguno de los 7 pacientes que recibieron mavacamten presentó disfunción sistólica que condujera a insuficiencia cardíaca. En 3 de los 7 pacientes tratados con CAMZYOS y en 1 de los 2 pacientes tratados con placebo, estas reducciones se observaron sin otras manifestaciones clínicas (p. ej., síntomas). En los 7 pacientes tratados con CAMZYOS, la LVEF se recuperó tras la interrupción de CAMZYOS y completaron el estudio (véase la sección 5.2).

Experiencia Posterior a la Comercialización

Ninguna.

Resultados de Laboratorio

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ninguno

Interacciones:

Efecto de Otros Medicamentos sobre CAMZYOS

CAMZYOS se metaboliza principalmente por CYP2C19 y en menor medida por CYP3A4. Por tanto, los inhibidores/inductores potentes de CYP3A4 o cualquier inhibidor/inductor de CYP2C19 pueden afectar la depuración de CAMZYOS y aumentar/disminuir la concentración plasmática de CAMZYOS.

Inhibidores de CYP2C19 y CYP3A4

La administración conjunta de mavacamten con un inhibidor débil de CYP2C19 o un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A4 produjo un aumento de la concentración plasmática de mavacamten.

Se recomienda iniciar o aumentar la dosis de uso concomitante con un inhibidor fuerte de CYP2C19 (incluido, entre otros, fluoxetina, fluconazol, fluvoxamina), ajustar la dosis de mavacamten y vigilar la LVEF 4 semanas después, y posteriormente reanudar la vigilancia de los pacientes y el programa de ajuste de dosis.

Inicio o ajuste de la dosis de uso concomitante con un inhibidor moderado o débil de CYP2C19 (incluido, entre otros, omeprazol, esomeprazol, voriconazol) o un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A4 (incluido, entre otros, claritromicina, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, ritonavir, cobicistat, telaprevir, zumo de pomelo, diltiazem, verapamilo), se debe considerar un aumento de las evaluaciones clínicas y un ajuste de la dosis. No se recomienda la administración intermitente de inhibidores de CYP2C19 (como omeprazol o esomeprazol).

Inductores de CYP2C19 y CYP3A4

La administración conjunta de mavacamten con cualquier inductor de CYP2C19 o un inductor fuerte de CYP3A4 (incluido, entre otros, rifampicina, enzalutamida, apalutamida, fenitoína, mitotano, dabrafenib, carbamazepina, hierba de San Juan) puede dar lugar a una disminución de la concentración plasmática de mavacamten. Si se discontinúa el tratamiento concomitante con un inductor fuerte de CYP2C19 o CYP3A4, vigilar la LVEF 4 semanas después de la discontinuación del inductor, posteriormente reanudar la vigilancia y el plan de ajuste.

Efecto de CAMZYOS sobre Otros Medicamentos

Véase la sección Estudios de interacciones farmacológicas.

Otras Interacciones

Medicamentos que Reducen la Contractilidad Cardíaca

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el estudio EXPLORER-HCM, 119 de los 123 pacientes que recibieron CAMZYOS recibieron tratamiento concomitante con betabloqueantes (n=94), verapamilo (n=19) o diltiazem (n=6).

En el estudio VALOR-HCM, 53 de los 56 pacientes que recibieron CAMZYOS durante el período controlado aleatorizado recibieron tratamiento concomitante con los siguientes medicamentos (en monoterapia o en combinación con otro tratamiento): betabloqueante (n=45), verapamilo o diltiazem (n=16), y/o disopiramida (n=14). En el estudio global, incluidos los pacientes que fueron tratados con CAMZYOS después del período de enmascaramiento doble, 37 de 112 pacientes (33 %) recibieron CAMZYOS con tratamiento HCM de referencia combinado; 22 de 112 pacientes (20 %) recibieron disopiramida como monoterapia o en combinación con otros tratamientos y no se observaron indicios de disfunción sistólica. Se dispone de información limitada sobre la posibilidad de una interacción farmacodinámica entre CAMZYOS y otros medicamentos que también reducen la contractilidad cardíaca (véase 11.1.5). Si se inicia el tratamiento con un nuevo inotrope negativo, o si se aumenta la dosis de un inotrope negativo, en un paciente que recibe CAMZYOS, debe proporcionarse una estrecha vigilancia médica con control ecocardiográfico de la LVEF hasta que se hayan alcanzado dosis estables y la respuesta clínica.

Poblaciones especiales:

Embarazo

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el riesgo para el desarrollo asociado al uso de CAMZYOS en mujeres embarazadas. Con base en datos en animales, CAMZYOS puede causar daño fetal cuando se administra a una hembra embarazada.

CAMZYOS no debe administrarse a pacientes embarazadas. Las mujeres con capacidad de procrear que se sometan a un tratamiento con CAMZYOS deben ser informadas del riesgo potencial para el feto y se les debe aconsejar que eviten quedar embarazadas antes o durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la interrupción del mismo.

Si la paciente queda embarazada mientras recibe el medicamento, debe ser informada del peligro potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si mavacamten o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a los efectos adversos desconocidos de mavacamten en recién nacidos/lactantes amamantados, debe decidirse si se discontinúa la lactancia durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la última dosis o si se discontinúa el tratamiento, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Machos y Hembras con Capacidad de Procrear

Acta No. 22 de 2024 SEMNINIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En un estudio de toxicología reproductiva CAMZYOS no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas macho o hembra.

Consideraciones Relativas a la Reproducción

Prueba de embarazo

Confirmar una prueba de embarazo negativa en mujeres con capacidad de procrear antes de iniciar el tratamiento.

Anticoncepción

Aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que eviten quedar embarazadas y que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con CAMZYOS y durante al menos 4 meses después de interrumpir el tratamiento.

Trabajo de Parto y Parto

Ninguno.

Uso Pediátrico

No se aplica.

Uso Geriátrico

Ninguno

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis Recomendada

La dosis inicial recomendada de CAMZYOS es de 5 mg por vía oral una vez al día. La cápsula debe tragarse entera con agua y puede tomarse con o sin alimentos.

Dosis Olvidadas o Retrasadas

Si se olvida una dosis, debe tomarse lo antes posible, y la siguiente dosis programada debe tomarse a la hora habitual del día siguiente. No deben tomarse dos dosis el mismo día.

Insuficiencia Renal

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60 - <90 ml/min/1.73m²) a moderada (eGFR 30 - <60 ml/min/1.73m²). Debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml/min/1.73m²), ya que CAMZYOS no se ha estudiado en esta población.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) a moderada (Child-Pugh B). Debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), ya que CAMZYOS no se ha estudiado en esta población.

Pediatría y Adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CAMZYOS en pacientes pediátricos menores de 18 años. No se dispone de datos.

Geriatría

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años o mayores.

Terapia Concomitante

Se recomienda que los pacientes que inicien o modifiquen el tratamiento con agentes inhibidores o inductores del CYP450 sigan las indicaciones de la tabla 1. Iniciar mavacamten a la dosis inicial recomendada de 5 mg por vía oral una vez al día en pacientes que estén en tratamiento estable con un inhibidor de CYP2C19 o CYP3A4, o con un inductor de CYP2C19 o CYP3A4.

Tabla 1: Modificación de la Dosis con Medicamentos Concomitantes

Medicamento concomitante	Modificación de la dosis / control
Inhibidores	
- Inicio o aumento de la dosis de: - inhibidor fuerte de CYP2C19	- Disminuir la dosis de mavacamten en un nivel o interrumpir el tratamiento si se está tomando 2.5 mg. - Monitorear la LVEF 4 semanas después, y posteriormente reanudar la vigilancia de los pacientes y el plan de ajuste
- Inicio o ajuste de la dosis de: - inhibidor moderado o débil de CYP2C19 - inhibidor fuerte o moderado de CYP3A4	- Considerar la vigilancia adicional de la LVEF - Ajustar la dosis de mavacamten en función de la evaluación clínica
Inductores	
- Descontinuación de: - fuerte inductor de CYP2C19 - fuerte inductor de CYP3A4	Vigilar la LVEF 4 semanas después de la descontinuación del inductor, posteriormente reanudar el plan de vigilancia y ajuste

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Norma farmacológica:

7.9.0.0.N120 Se acepta únicamente para el manejo de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) sintomática.

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
C01EB24	MAVACAMTEN	CÁPSULA DURA	2.5 mg
C01EB24	MAVACAMTEN	CÁPSULA DURA	5 mg
C01EB24	MAVACAMTEN	CÁPSULA DURA	10 mg
C01EB24	MAVACAMTEN	CÁPSULA DURA	15 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 3,0 del producto Camzyos se considera que:

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

Finalmente, la Sala recomienda declarar el principio activo mavacamten como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, considera que no está incluido en ninguna de las excepciones señaladas en dicho decreto y, por lo tanto, recomienda la protección de la información no divulgada del producto de la referencia.

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.

3.1.1.7 TRIKAFTA® 12+ TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20253766
 Radicado : 20231112170 / 20241114337
 Fecha : 28/04/2023 / 9/05/2024
 Interesado : VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de ivacaftor. El comprimido es una combinación de dosis fija de los ingredientes activos:

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

100 mg de elexacaftor
50 mg de tezacaftor
75 mg de ivacaftor

Forma Farmacéutica: Tableta recubierta de liberación inmediata.

Indicaciones:

Elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor (ELX/TEZ/IVA; Trikafta). Está indicado para el tratamiento de la fibrosis quística en pacientes de 6 años o más que tienen al menos una mutación F508 en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).

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 2023 allegado mediante radicado 20241114337
- IPP versión 2023 allegado mediante radicado 20241114337

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231112170, 20241114337 y 20241118207 se solicita evaluación farmacológica para la asociación de Elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor en tabletas con 100 mg, 50, mg y 75 mg (Trikafta®) en la indicación “... *tratamiento de la fibrosis quística en pacientes de 6 años o más que tienen al menos una mutación F508 en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)*”. Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085, aprobación de inserto e información para prescribir versión 2023 allegados mediante Radicado 20241114337.

Como soportes presenta estudios preclínicos en modelos *in vitro* y animales de experimentación suficientes para autorizar la investigación clínica, que incluyeron estudios de cada uno de los componentes y de los tres en asociación en ensayos de unión a receptor, farmacocinéticos, farmacodinámicos, inmunogenicidad, toxicidad aguda y subaguda, toxicidad reproductiva, genotoxicidad, carcinogenicidad, fototoxicidad en los que se evidenció: 1) en dosis altas elexacaftor (ELX) se asoció con erosión/úlceración gástrica, hipoplasia de médula ósea, degeneración/atrofia de túbulo seminífero, persistencia de cuerpo lúteo, disminución de fertilidad en ratas, no se espera que produzcan estos efectos en las dosis en humanos; no se evidenció genotoxicidad, carcinogenicidad, teratogenicidad, ni toxicidad cutánea, ocular o fototoxicidad; 2) con tezacaftor (TEZ), no se observó toxicidad específica en las dosis máximas toleradas en animales de experimentación, solo bajo peso en dosis repetidas en ratas y perros; no se evidenció genotoxicidad, carcinogenicidad, teratogenicidad, efectos en reproducción o en el desarrollo embrionario temprano, ni potencial fototoxicidad; 3) ivacaftor (IVA) se asoció con hepatotoxicidad, se piensa que es específica para roedores; en perros se observó toxicidad cardiovascular (arritmias); en dosis altas se asoció con cataratas, no se evidenció genotoxicidad, carcinogenicidad, teratogenicidad, toxicidad cutánea o

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

fototoxicidad, ni efectos en reproducción de ratas machos; se observaron mínimos efectos reproductivos en hembras y en el desarrollo embrionario temprano y 4) no se encontró efecto sinérgico en toxicidad.

Como soporte clínico presenta dos estudios de fase 1 en voluntarios sanos (A Phase 1, Open-label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of a Fixed-dose Combination Tablet of VX-445, Tezacaftor, and Ivacaftor in Healthy Adult Subjects Vertex Study Number: VX18-445-011 IND Number: 132547 y Phase 1, Open-label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Food Effect of a Fixed-dose Combination Tablet of VX-445, Tezacaftor, and VX-561 in Healthy Subjects Vertex Study Number: VX17-445-005 IND Number: 132547.

Como soportes clínicos para la indicación propuesta enumera y presenta información sintética de los estudios:

- Estudio NCT03227471 (VX16-445-001, A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis) de fase 2 de prueba de concepto y búsqueda de dosis en adultos que incluyó 65 sujetos heterocigotos para F508del y mutación de función mínima (F/FM) en las partes D, 28 sujetos homocigotos para F508del (F/F) en la parte E y 29 sujetos F/FM en la parte F.

Estudios en mayores de 12 años

- Estudio NCT03525444 (VX17-445-102, A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/FM)), de fase 3, doble ciego, con asignación aleatoria para estudiar la eficacia y seguridad de la triple asociación ELX/TEZ/IVA en comparación con placebo que incluyó 403 pacientes mayores de 12 años F/FM. La variable principal fue el cambio absoluto en el porcentaje de volumen espiratorio forzado previsto en 1 segundo (ppVEF1) desde la línea de base hasta la semana 4, en la que se encontró una diferencia en la media de mínimos cuadrados de 13.6 % entre quienes recibieron ELX/TEZ/IVA vs -0.2% entre quienes recibieron placebo (diferencia entre grupos de 13.8, IC del 95 %: 12.1 - 15.4; $P < 0.0001$), diferencia que a las 24 semanas fue de 14.3 puntos porcentuales ($P < 0.0001$). También hubo diferencia en las exacerbaciones pulmonares (15.5% vs 37.4%), en el cambio en la concentración de cloruro en sudor (-42.2 vs -0.4 mmol/l) y en el índice de masa corporal (1.13 vs 0.09 kg/m²) a la semana 24. En la evaluación de calidad de vida a las 4 semanas se encontró diferencia en el cambio en el puntaje del dominio respiratorio del cuestionario de fibrosis quística revisado 18.1 vs -1.9.
- Estudio NCT03525548 (VX17-445-103, A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation (F/F)), de fase 3, doble ciego, con asignación aleatoria para estudiar la eficacia y seguridad de la triple asociación ELX/TEZ/IVA en comparación con TEZ/IVA que incluyó 107 pacientes mayores de 12 años F/F. La variable principal fue el cambio

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

absoluto en el porcentaje de volumen espiratorio forzado previsto en 1 segundo (ppVEF1) desde la línea de base hasta la semana 4, en la que se encontró una diferencia en la media de mínimos cuadrados de 10.4% entre quienes recibieron ELX/TEZ/IVA versus 0.4% entre quienes recibieron TEZ/IVA (diferencia entre grupos 10.0%, IC del 95%: 7.4, 12.6; $P < 0.0001$). También se encontraron diferencias a las 4 semanas en el cambio en la concentración de cloruro en sudor (-43.4 vs 1.7 mmol/l) y en la evaluación de calidad de vida en el cambio en el puntaje del dominio respiratorio del cuestionario de fibrosis quística revisado 16.0 vs -1.4.

- Estudio NCT04058353 (VX18-445-104, A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes)) de fase 3, doble ciego, con asignación aleatoria para estudiar la eficacia y seguridad de la triple asociación ELX/TEZ/IVA en comparación con TEZ/IVA o IVA que incluyó 258 pacientes mayores de 12 años F/RF y F/G. La variable principal fue el cambio absoluto en el porcentaje de volumen espiratorio forzado previsto en 1 segundo (ppVEF1) desde la línea de base hasta la semana 8, en la que se encontró una diferencia en la media de mínimos cuadrados de 3.7% entre quienes recibieron ELX/TEZ/IVA versus 0.2 % en quienes recibieron TEZ/IVA o IVA (diferencia entre grupos de 3.5 %, IC del 95 %: 2.8, 4.7; $P < 0.0001$). También se encontraron diferencias a las 8 semanas en el cambio en la concentración de cloruro en sudor (-22.3 vs 0.7 mmol/l).
- Estudio NCT03525574 (VX17-445-105, A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation) de extensión, abierto, que incluyó 504 pacientes F/MF y F/F de los estudios 102 y 103, en el que se encontró que los cambios absolutos desde la línea de base en el porcentaje de volumen espiratorio forzado previsto en 1 segundo (ppFEV1), la concentración de cloruro en sudor, IMC y evaluación de calidad de vida observados en los estudios iniciales se mantuvieron hasta la semana 144.
- Estudio NCT04058366 (VX18-445-110, A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes)) de extensión, abierto que incluyó 251 pacientes F/G y F/RF del estudio 104 a quienes se les administró ELX/TEZ/IVA, en el que se encontró que mantuvieron los cambios absolutos observados en el estudio inicial desde la línea de base hasta la semana 96 en el porcentaje de volumen espiratorio forzado previsto en 1 segundo (3.7 a 4.1 %), la concentración de cloruro en sudor (-22.6 a -23 mmol/l), IMC (0.83 a 1.15 kg/m²) y evaluación de calidad de vida (7.2 a 8.1 puntos).

Estudios en grupo etario de 6 a 11 años

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Estudio NCT03691779 (VX18-445-106, A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age), abierto para estudiar la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de la triple asociación ELX/TEZ/IVA en 82 niños de 6 a 11 años F/MF y F/F 6-11 años. En la parte B como análisis exploratorio de eficacia se observó cambio absoluto en ppVEF1 de 10.2%, en la concentración de cloruro en sudor (-60.9 mmol/l), en el IMC (1.02 kg/m²), en la evaluación de calidad de vida (7.0 puntos) y en la cantidad de recambios pulmonares requeridos para reducir la concentración de gas inerte corriente final a 1/40 de sus valores iniciales en el índice de aclaramiento pulmonar 2.5 (-1.71) en las medias de mínimos cuadrados en la semana 24 respecto a la línea de base.
- Estudio NCT04183790 (VX19-445-107, A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older) de extensión, abierto, que incluyó 64 niños mayores de 6 años F/MF y F/F del estudio 106. Como análisis secundario exploratorio de eficacia se observó cambio absoluto en ppVEF1 de 11.2%, en la concentración de cloruro en sudor (-62.3 mmol/l), en el IMC (1.92 kg/m²), en la evaluación de calidad de vida (13.8 puntos) y en el índice de aclaramiento pulmonar 2.5 (-2.0) en las medias de mínimos cuadrados en la semana 96 respecto a la línea de base.
- Estudio NCT04353817 (VX19-445-116, A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF)) de fase 3, cuádruple ciego, con asignación aleatoria para estudiar la eficacia, seguridad y farmacodinamia de la triple asociación ELX/TEZ/IVA en comparación con placebo que incluyó 121 niños F/FM de 6 a 11 años; la variable principal fue el cambio absoluto en el índice de aclaramiento pulmonar 2.5 (LCI_{2.5}) a la semana 24 respecto a línea de base en la que se encontró una diferencia de -2.29 recambios para los que recibieron ELX/TEZ/IVA versus -0.02 para los que recibieron placebo; también informa diferencias en cambios absolutos en ppVEF1 (9.5% versus -1.5%), en la concentración de cloruro en sudor (-52.1 vs -0.9 mmol/l) y en la evaluación de calidad de vida (5.9 vs 0.5 puntos) en las medias de mínimos cuadrados en la semana 24 respecto a la línea de base.

En el plan de gestión de riesgos se informa que como medida de minimización de riesgo está desarrollando un estudio longitudinal de seguridad postautorización para evaluar efectos y patrones de utilización con base en registros de uso en “mundo real” del que debe presentar informes anuales hasta diciembre de 2025 y el informe final del estudio 107.

La Sala encuentra que el interesado presenta un expediente con información desordenada, desproporcionada e incompleta. No es posible identificar los módulos correspondientes a

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

los lineamientos establecidos por el Invima; información extensa de estudios preclínicos y excesiva de estudios fase 1 y de los 8 estudios fase 3, presenta resumen de experto con un breve relato de los mismos acompañado de tablas gráficas de los diseños y resultados de eficacia, no presenta un resumen estructurado de cada uno de ellos ni hace mención de los efectos adversos. La referencia de los folios en el formato de solicitud no corresponde con los archivos presentados.

La Sala recomienda requerir al interesado para que presente un expediente con información ordenada, proporcionada y completa, que incluya un único formato de solicitud siguiendo los lineamientos del Invima.

Adicionalmente, la Sala recomienda requerir al interesado para que explique la relevancia clínica de las diferencias encontradas en las variables de eficacia en los estudios clínicos, teniendo en consideración que supere la mínima diferencia de importancia clínica, precisando en la indicación solicitada, la mutación genética *F508del*.

Asimismo, debe presentar informe actualizado del estudio de post-comercialización en curso.

La Sala recuerda que, para facilitar, agilizar y hacer más eficiente el proceso de evaluación de la información, el interesado debe allegar la documentación de acuerdo con lo establecido por el INVIMA en las guías para la presentación de Evaluación Farmacológica y modificaciones al Registro Sanitario (ASS-RSA-GU042, ASS-RSA-GU043 Y ASS-RSA-GU044), según corresponda.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), se solicita al interesado:

Allegar el cuestionario de seguimiento para embarazo y lactancia en idioma español, o un oficio aclarando el por qué no se allega tal documento.

3.1.1.8 TRIKAFTA® 6-11+ TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20255570
Radicado : 20231136334 / 20241128426
Fecha : 24/05/2023 / 27/05/2024
Interesado : VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Cada tableta recubierta contiene 75 mg de ivacaftor. El comprimido es una combinación de dosis fija de los ingredientes activos:

50 mg de elexacaftor
25 mg de tezacaftor
37,5 mg de ivacaftor

Forma Farmacéutica: Tableta recubierta de liberación inmediata.

Indicaciones:

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor (ELX/TEZ/IVA; Trikafta). Está indicado para el tratamiento de la fibrosis quística en pacientes de 6 a 11 años que tienen al menos una mutación F508 en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).

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 2023 allegado mediante radicado 20241128426
- IPP versión 2023 allegado mediante radicado 20241128426

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231112170, 20241114337 y 20241118207 se solicita evaluación farmacológica para la asociación de Elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor en tabletas con 100 mg, 50, mg y 75 mg (Trikafta®) en la indicación “... *tratamiento de la fibrosis quística en pacientes de 6 años o más que tienen al menos una mutación F508 en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)*”. Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085, aprobación de inserto e información para prescribir versión 2023 allegados mediante Radicado 20241114337.

Como soportes presenta estudios preclínicos en modelos *in vitro* y animales de experimentación suficientes para autorizar la investigación clínica, que incluyeron estudios de cada uno de los componentes y de los tres en asociación en ensayos de unión a receptor, farmacocinéticos, farmacodinámicos, inmunogenicidad, toxicidad aguda y subaguda, toxicidad reproductiva, genotoxicidad, carcinogenicidad, fototoxicidad en los que se evidenció: 1) en dosis altas elexacaftor (ELX) se asoció con erosión/úlceración gástrica, hipoplasia de médula ósea, degeneración/atrofia de túbulo seminífero, persistencia de cuerpo lúteo, disminución de fertilidad en ratas, no se espera que produzcan estos efectos en las dosis en humanos; no se evidenció genotoxicidad, carcinogenicidad, teratogenicidad, ni toxicidad cutánea, ocular o fototoxicidad; 2) con tezacaftor (TEZ), no se observó toxicidad específica en las dosis máximas toleradas en animales de experimentación, solo bajo peso en dosis repetidas en ratas y perros; no se evidenció genotoxicidad, carcinogenicidad, teratogenicidad, efectos en reproducción o en el desarrollo embrionario temprano, ni potencial fototoxicidad; 3) ivacaftor (IVA) se asoció con hepatotoxicidad, se piensa que es específica para roedores; en perros se observó toxicidad cardiovascular (arritmias); en dosis altas se asoció con cataratas, no se evidenció genotoxicidad, carcinogenicidad, teratogenicidad, toxicidad cutánea o fototoxicidad, ni efectos en reproducción de ratas machos; se observaron mínimos efectos reproductivos en hembras y en el desarrollo embrionario temprano y 4) no se encontró efecto sinérgico en toxicidad.

Como soporte clínico presenta dos estudios de fase 1 en voluntarios sanos (A Phase 1, Open-label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of a Fixed-dose Combination Tablet of VX-445, Tezacaftor, and Ivacaftor in Healthy Adult Subjects Vertex Study Number: VX18-445-011 IND Number: 132547 y Phase 1, Open-label,

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Randomized, Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Food Effect of a Fixed-dose Combination Tablet of VX-445, Tezacaftor, and VX-561 in Healthy Subjects
Vertex Study Number: VX17-445-005 IND Number: 132547.

Como soportes clínicos para la indicación propuesta enumera y presenta información sintética de los estudios:

- Estudio NCT03227471 (VX16-445-001, A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis) de fase 2 de prueba de concepto y búsqueda de dosis en adultos que incluyó 65 sujetos heterocigotos para F508del y mutación de función mínima (F/FM) en las partes D, 28 sujetos homocigotos para F508del (F/F) en la parte E y 29 sujetos F/FM en la parte F.

Estudios en mayores de 12 años

- Estudio NCT03525444 (VX17-445-102, A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/FM)), de fase 3, doble ciego, con asignación aleatoria para estudiar la eficacia y seguridad de la triple asociación ELX/TEZ/IVA en comparación con placebo que incluyó 403 pacientes mayores de 12 años F/FM. La variable principal fue el cambio absoluto en el porcentaje de volumen espiratorio forzado previsto en 1 segundo (ppVEF1) desde la línea de base hasta la semana 4, en la que se encontró una diferencia en la media de mínimos cuadrados de 13.6 % entre quienes recibieron ELX/TEZ/IVA vs -0.2% entre quienes recibieron placebo (diferencia entre grupos de 13.8, IC del 95 %: 12.1 - 15.4; $P < 0.0001$), diferencia que a las 24 semanas fue de 14.3 puntos porcentuales ($P < 0.0001$). También hubo diferencia en las exacerbaciones pulmonares (15.5% vs 37.4%), en el cambio en la concentración de cloruro en sudor (-42.2 vs -0.4 mmol/l) y en el índice de masa corporal (1.13 vs 0.09 kg/m²) a la semana 24. En la evaluación de calidad de vida a las 4 semanas se encontró diferencia en el cambio en el puntaje del dominio respiratorio del cuestionario de fibrosis quística revisado 18.1 vs -1.9.
- Estudio NCT03525548 (VX17-445-103, A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation (F/F)), de fase 3, doble ciego, con asignación aleatoria para estudiar la eficacia y seguridad de la triple asociación ELX/TEZ/IVA en comparación con TEZ/IVA que incluyó 107 pacientes mayores de 12 años F/F. La variable principal fue el cambio absoluto en el porcentaje de volumen espiratorio forzado previsto en 1 segundo (ppVEF1) desde la línea de base hasta la semana 4, en la que se encontró una diferencia en la media de mínimos cuadrados de 10.4% entre quienes recibieron ELX/TEZ/IVA versus 0.4% entre quienes recibieron TEZ/IVA (diferencia entre grupos 10.0%, IC del 95%: 7.4, 12.6; $P < 0.0001$). También se encontraron diferencias a las 4 semanas en el cambio en la concentración de cloruro en sudor (-43.4 vs 1.7 mmol/l)

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

y en la evaluación de calidad de vida en el cambio en el puntaje del dominio respiratorio del cuestionario de fibrosis quística revisado 16.0 vs -1.4.

- Estudio NCT04058353 (VX18-445-104, A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes)) de fase 3, doble ciego, con asignación aleatoria para estudiar la eficacia y seguridad de la triple asociación ELX/TEZ/IVA en comparación con TEZ/IVA o IVA que incluyó 258 pacientes mayores de 12 años F/RF y F/G. La variable principal fue el cambio absoluto en el porcentaje de volumen espiratorio forzado previsto en 1 segundo (ppVEF1) desde la línea de base hasta la semana 8, en la que se encontró una diferencia en la media de mínimos cuadrados de 3.7% entre quienes recibieron ELX/TEZ/IVA versus 0.2 % en quienes recibieron TEZ/IVA o IVA (diferencia entre grupos de 3.5 %, IC del 95 %: 2.8, 4.7; $P < 0.0001$). También se encontraron diferencias a las 8 semanas en el cambio en la concentración de cloruro en sudor (-22.3 vs 0.7 mmol/l).
- Estudio NCT03525574 (VX17-445-105, A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation) de extensión, abierto, que incluyó 504 pacientes F/MF y F/F de los estudios 102 y 103, en el que se encontró que los cambios absolutos desde la línea de base en el porcentaje de volumen espiratorio forzado previsto en 1 segundo (ppFEV1), la concentración de cloruro en sudor, IMC y evaluación de calidad de vida observados en los estudios iniciales se mantuvieron hasta la semana 144.
- Estudio NCT04058366 (VX18-445-110, A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes)) de extensión, abierto que incluyó 251 pacientes F/G y F/RF del estudio 104 a quienes se les administró ELX/TEZ/IVA, en el que se encontró que mantuvieron los cambios absolutos observados en el estudio inicial desde la línea de base hasta la semana 96 en el porcentaje de volumen espiratorio forzado previsto en 1 segundo (3.7 a 4.1 %), la concentración de cloruro en sudor (-22.6 a -23 mmol/l), IMC (0.83 a 1.15 kg/m²) y evaluación de calidad de vida (7.2 a 8.1 puntos).

Estudios en grupo etario de 6 a 11 años

- Estudio NCT03691779 (VX18-445-106, A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age), abierto para estudiar la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de la triple asociación ELX/TEZ/IVA en 82 niños de 6 a 11 años F/MF y F/F 6-11 años. En la parte B como análisis exploratorio de eficacia se observó cambio absoluto en ppVEF1 de 10.2%, en la concentración de cloruro en sudor (-60.9 mmol/l), en el IMC (1.02 kg/m²), en la

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

evaluación de calidad de vida (7.0 puntos) y en la cantidad de recambios pulmonares requeridos para reducir la concentración de gas inerte corriente final a 1/40 de sus valores iniciales en el índice de aclaramiento pulmonar 2.5 (-1.71) en las medias de mínimos cuadrados en la semana 24 respecto a la línea de base.

- Estudio NCT04183790 (VX19-445-107, A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older) de extensión, abierto, que incluyó 64 niños mayores de 6 años F/MF y F/F del estudio 106. Como análisis secundario exploratorio de eficacia se observó cambio absoluto en ppVEF1 de 11.2%, en la concentración de cloruro en sudor (-62.3 mmol/l), en el IMC (1.92 kg/m²), en la evaluación de calidad de vida (13.8 puntos) y en el índice de aclaramiento pulmonar 2.5 (-2.0) en las medias de mínimos cuadrados en la semana 96 respecto a la línea de base.
- Estudio NCT04353817 (VX19-445-116, A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF)) de fase 3, cuádruple ciego, con asignación aleatoria para estudiar la eficacia, seguridad y farmacodinamia de la triple asociación ELX/TEZ/IVA en comparación con placebo que incluyó 121 niños F/FM de 6 a 11 años; la variable principal fue el cambio absoluto en el índice de aclaramiento pulmonar 2.5 (LCI_{2.5}) a la semana 24 respecto a línea de base en la que se encontró una diferencia de -2.29 recambios para los que recibieron ELX/TEZ/IVA versus -0.02 para los que recibieron placebo; también informa diferencias en cambios absolutos en ppVEF1 (9.5% versus -1.5%), en la concentración de cloruro en sudor (-52.1 vs -0.9 mmol/l) y en la evaluación de calidad de vida (5.9 vs 0.5 puntos) en las medias de mínimos cuadrados en la semana 24 respecto a la línea de base.

En el plan de gestión de riesgos se informa que como medida de minimización de riesgo está desarrollando un estudio longitudinal de seguridad postautorización para evaluar efectos y patrones de utilización con base en registros de uso en “mundo real” del que debe presentar informes anuales hasta diciembre de 2025 y el informe final del estudio 107.

La Sala encuentra que el interesado presenta un expediente con información desordenada, desproporcionada e incompleta. No es posible identificar los módulos correspondientes a los lineamientos establecidos por el Invima; información extensa de estudios preclínicos y excesiva de estudios fase 1 y de los 8 estudios fase 3, presenta resumen de experto con un breve relato de los mismos acompañado de tablas gráficas de los diseños y resultados de eficacia, no presenta un resumen estructurado de cada uno de ellos ni hace mención de los efectos adversos. La referencia de los folios en el formato de solicitud no corresponde con los archivos presentados.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala recomienda requerir al interesado para que presente un expediente con información ordenada, proporcionada y completa, que incluya un único formato de solicitud siguiendo los lineamientos del Invima.

Adicionalmente, la Sala recomienda requerir al interesado para que explique la relevancia clínica de las diferencias encontradas en las variables de eficacia en los estudios clínicos, teniendo en consideración que supere la mínima diferencia de importancia clínica, precisando en la indicación solicitada, la mutación genética *F508del*.

Asimismo, que presente informe actualizado del estudio de post-comercialización en curso y actualizar inserto e información para prescribir, en particular precisar régimen posológico en pacientes con insuficiencia hepática e incluir reacciones adversas tales como depresión.

La Sala recuerda que, para facilitar, agilizar y hacer más eficiente el proceso de evaluación de la información, el interesado debe allegar la documentación de acuerdo con lo establecido por el INVIMA en las guías para la presentación de Evaluación Farmacológica y modificaciones al Registro Sanitario (ASS-RSA-GU042, ASS-RSA-GU043 Y ASS-RSA-GU044), según corresponda.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), se solicita al interesado:

Allegar el cuestionario de seguimiento para embarazo y lactancia en idioma español, o un oficio aclarando el por qué no se allega tal documento.

3.1.1.9 BEMLIPIC® 180mg

Expediente : 20255152
Radicado : 20231130474 / 20231285221 / 20241124595
Fecha : 17/05/2023 / 22/05/2024
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Ácido Bempedoico 180 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Como complemento de la dieta y la terapia con estatinas máximamente tolerada para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida que requieren una reducción adicional de LDL-C.

Limitaciones de uso

No se ha determinado el efecto del ácido Bempedoico sobre la morbilidad y mortalidad 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 con fines de obtención de registro sanitario:

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 00 allegado mediante radicado 20231285221

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20231130474 / 20231285221 / 20241124595 referente al producto Bemlipic®, principio Ácido Bempedoico tabletas recubiertas de 180 mg, la Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de evaluación farmacológica e inserto versión 00 allegado mediante Radicado 20231285221, para la indicación *“Como complemento de la dieta y la terapia con estatinas máximamente tolerada para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida que requieren una reducción adicional de LDL-C”*.

Como soporte clínico presenta estudios fase 1 y fase 2 para selección de dosis, evaluación preliminar de eficacia y seguridad, encontrándose los mejores resultados con la dosis ácido bempedoico de 180 mg/día.

Como soporte clínico principal adjunta los siguientes estudios:

1. Seguridad y eficacia de ácido bempedoico para reducir el colesterol LDL (NCT02666664). En el ensayo participaron 2230 pacientes adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar heterocigótica o ambas, diabetes e hipertensión arterial, que habían recibido dosis estables máximas de estatinas sola o en combinación con otras terapias antilipídicas al menos 4 semanas antes de la selección, de los cuales 1488 fueron asignados para recibir ácido bempedoico y 742 para recibir placebo. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir ácido bempedoico o placebo. El nivel medio ($\pm$ DE) de colesterol LDL al inicio del estudio fue de 103.2 $\pm$ 29.4 mg/dL. Como desenlace primario, la incidencia de eventos adversos a la semana 52 (1167 de 1487 pacientes [78.5%] en el grupo de ácido bempedoico y 584 de 742 [78.7%] en el grupo de placebo) y eventos adversos graves (216 pacientes [14.5%] y 104 [14.0%], respectivamente) no difirió entre los dos grupos durante el período de intervención, pero la incidencia de eventos adversos que llevaron a la discontinuación del régimen fue mayor en el grupo de ácido bempedoico que en el grupo de placebo (162 pacientes [10.9%] vs. 53 [7.1%]), al igual que la incidencia de gota (18 pacientes [1.2%] vs. 2 [0.3%]). A la semana 12, el ácido bempedoico redujo el nivel medio de colesterol LDL en 19.2 mg/dL, representando un cambio de -16.5% desde el inicio (diferencia vs. placebo en el cambio desde el inicio, -18.1 puntos porcentuales (IC 95%, -20.0 a -16.1; P<0.001).

2. Estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, evaluó el efecto de ácido bempedoico vs placebo sumado a máximas dosis toleradas de estatinas en la reducción de colesterol LDL en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (NCT02991118). Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir ácido bempedoico (n=522) o placebo (n=257 diario durante 52 semanas. De los 779 pacientes aleatorizados (edad media, 64.3 años; 283 mujeres [36.3%]), 740 (95.0%) completaron el ensayo. Al inicio, el nivel medio de LDL-C fue de 120.4 (DE, 37.9) mg/dL. El ácido bempedoico redujo los niveles de LDL-C significativamente más que el placebo en la semana 12 (-15.1% vs 2.4%, respectivamente; diferencia, -17.4% [IC del 95%, -21.0% a -13.9%]; P < .001). Se observaron reducciones significativas con ácido bempedoico vs placebo en la semana 12

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

para colesterol no de lipoproteínas de alta densidad (–10.8% vs 2.3%; diferencia, –13.0% [IC del 95%, –16.3% a –9.8%]; $P < .001$), colesterol total (–9.9% vs 1.3%; diferencia, –11.2% [IC del 95%, –13.6% a –8.8%]; $P < .001$), apolipoproteína B (–9.3% vs 3.7%; diferencia, –13.0% [IC del 95%, –16.1% a –9.9%]; $P < .001$) y proteína C reactiva de alta sensibilidad (mediana, –18.7% vs –9.4%; diferencia, –8.7% [límites de confianza asintóticos, –17.2% a –0.4%]; $P = .04$). Los eventos adversos comunes incluyeron nasofaringitis (5.2% vs 5.1% con ácido bempedoico y placebo, respectivamente), infección del tracto urinario (5.0% vs 1.9%), hiperuricemia (4.2% vs 1.9%) y *ángor pectoris* (3.1% vs 1.9%).

3. Estudio fase 3, doble ciego, controlado con placebo, evaluó la eficacia y seguridad de ácido bempedoico en pacientes con hipercolesterolemia e intolerancia a estatinas (NCT02988115). En total fueron aleatorizados 345 pacientes con hipercolesterolemia y antecedentes de intolerancia a al menos 2 estatinas (1 a la dosis más baja disponible) en una proporción de 2:1 para recibir ácido bempedoico 180 mg ($n=234$) o placebo ($n=111$) una vez al día durante 24 semanas. La edad media fue de 65.2 años, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad al inicio fue de 157.6 mg/dL, el 93% de los pacientes reportaron antecedentes de síntomas musculares asociados a estatinas. El tratamiento con ácido bempedoico redujo significativamente el colesterol de lipoproteínas de baja densidad desde el inicio hasta la semana 12 (diferencia corregida con placebo, –21.4% [IC del 95%, –25.1% a –17.7%]; $P < 0.001$). También se observaron reducciones significativas con ácido bempedoico frente a placebo en colesterol no de lipoproteínas de alta densidad (–17.9%), colesterol total (–14.8%), apolipoproteína B (–15.0%) y proteína C reactiva de alta sensibilidad (–24.3%; $P < 0.001$ para todas las comparaciones). Sobre seguridad de ácido bempedoico y placebo, se presentaron cualquier evento adverso 64.1% vs 56.8%, eventos adversos serios 6% vs 3.6%, eventos adversos relacionados al medicamento 21.8% vs 18%, discontinuación de tratamiento debido a eventos adversos 18.5% vs 11.7%, respectivamente. Los eventos adversos de ácido bempedoico y placebo más frecuente fueron artralgia 6% vs 4.5%, hipertensión 4.3% vs 1.8%, fatiga 3.4% vs 6.3%, infección urinaria 3.4% vs 8.1%, relacionado con músculos 12.8% vs 16.2%, mialgia 4.7% vs 7.2%.

4. Estudio fase 3 controlado con placebo de ácido bempedoico asociado a ezetimiba en pacientes intolerantes a estatinas con hipercolesterolemia (NCT03001076). Participaron en total 269 pacientes (181 con ácido bempedoico, 88 con placebo), con LDL-C ≥ 100 mg/dL mientras estaban en una terapia estable de modificación de lípidos. Después de un período de introducción de 4 semanas con ezetimiba 10 mg/día, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir ácido bempedoico 180 mg o placebo una vez al día, añadido a ezetimiba 10 mg/día durante 12 semanas. El ácido bempedoico añadido a la terapia de modificación de lípidos de base que incluía ezetimiba redujo el LDL-C en un 28.5% más que el placebo ($p < 0.001$; 23.5% con ácido bempedoico, +5.0% con placebo). Se observaron reducciones significativas en los criterios de valoración secundarios, incluyendo colesterol no de lipoproteínas de alta densidad (23.6%), colesterol total (18.0%), apolipoproteína B (19.3%) y proteína C reactiva de alta sensibilidad (31.0%), con ácido bempedoico vs. placebo ($p < 0.001$). Las tasas de eventos adversos emergentes del tratamiento, eventos adversos relacionados con los músculos y discontinuaciones fueron similares en los grupos de tratamiento con ácido bempedoico y placebo.

5. En otro estudio similar al anterior, de fase 3 en pacientes con hipercolesterolemia con alto riesgo cardiovascular y tratados con dosis máximas toleradas de estatinas

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(NCT03337308), fueron seleccionados los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar heterocigótica o con múltiples factores de riesgo, en total fueron participaron 382 pacientes, divididos en los subgrupos que recibieron la asociación ácido bempedoico-ezetimiba (180/10)/día (n=108), ácido bempedoico solo (n=110), ezetimiba (n=109) y placebo (n=55). El nivel medio de colesterol de lipoproteínas de baja densidad al inicio fue de 3.87 mmol/L (149.8 mg/dL). A la semana 12, la combinación de dosis fija redujo el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (-36.2%) significativamente más que el placebo (1.8% (diferencia corregida con placebo -38.0%); $P < 0.001$), ezetimiba sola (-23.2%; $P < 0.001$) o ácido bempedoico solo (-17.2%; $P < 0.001$). La combinación de dosis fija redujo los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad de manera similar en todos los subgrupos, incluidos los pacientes que recibían terapia con estatinas de alta intensidad, de otra intensidad o sin terapia con estatinas. También se observaron mejoras con la combinación de dosis fija en los criterios de valoración secundarios de eficacia, incluida la proteína C reactiva de alta sensibilidad. El tratamiento con la combinación de dosis fija tuvo un perfil de seguridad similar en comparación con el ácido bempedoico, la ezetimiba o el placebo.

Allega revisión sistemática y metaanálisis de Di Minno y Col, que evaluó siete estudios (2767 pacientes tratados con ácido bempedoico y 1469 controles), mostrando una reducción más significativa en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (DM, -17.5%; IC del 95%, -22.9% a -12.0%), colesterol total (DM, -10.9%; IC del 95%, -13.3% a -8.5%), colesterol no de lipoproteínas de alta densidad (DM, -12.3%; IC del 95%, -15.3% a -9.20%), apolipoproteína B (DM, -10.6%; IC del 95%, -13.2% a -8.02%) y hs-CRP (DM, -13.2%; IC del 95%, -16.7% a -9.79%) en pacientes tratados con ácido bempedoico en comparación con los controles. Los sujetos tratados con ácido bempedoico reportaron una mayor tasa de discontinuación del tratamiento causada por efectos adversos, de brotes de gota y de aumento del ácido úrico en comparación con los controles. Por otro lado, los pacientes tratados con ácido bempedoico mostraron una menor incidencia de diabetes mellitus de nueva aparición que los controles. El autor llamó la atención sobre la espera de resultados en un mayor número de individuos con una exposición prolongada al ácido bempedoico y los resultados del ensayo en curso que evalúa el impacto del tratamiento con ácido bempedoico en los resultados clínicos y complicaciones relacionadas con la hipercolesterolemia, como la enfermedad arterial coronaria y periférica (CLEAR OUTCOME [Reducción del Colesterol mediante ácido Bempedoico, un régimen inhibidor de ACL - NCT02993406], sin desconocer los resultados de ácido bempedoico como un agente seguro y eficaz para reducir los lípidos en pacientes con hipercolesterolemia y puede ser una buena alternativa de tratamiento tanto para pacientes con intolerancia a las estatinas como para aquellos con alto riesgo cardiovascular.

Otra revisión sistemática de Zhao y Col, estudió 13 ensayos clínicos con 4858 pacientes, los datos mostraron que la combinaciones resultaron en mayores reducciones en el nivel de LDL-C que las monoterapias (ácido bempedoico + estatina vs. estatina: diferencia de LSM (%), -18.37, IC del 95%, -20.16 a -16.57, $I^2 = 0$; ácido bempedoico + ezetimiba vs. ezetimiba: diferencia de LSM (%), -18.89, IC del 95%, -29.66 a -8.13, $I^2 = 87\%$). Pero la diferencia en la eficacia entre el ácido bempedoico y la ezetimiba no fue obvia. El análisis de metarregresión mostró que la duración del tratamiento fue una fuente de heterogeneidad (adj $R^2 = 16.92$, IC del 95%, 0.04 a 0.72). Además, la terapia de base con estatinas antes del cribado disminuyó la eficacia del ácido bempedoico. Además, el ácido

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

bempedoico también resultó en una reducción significativa en TC, no-HDL-C, ApoB y nivel de hsCRP. El OR de eventos adversos relacionados con los músculos por la combinación de ácido bempedoico y estatina fue de 1.29 (IC del 95%, 1.00 a 1.67, I² = 0) en comparación con la estatina sola.

Adicionalmente presenta ficha técnica de otra agencia de referencia con nombre Nexletol®, revisión bibliográfica sobre la enfermedad cardiovascular y sus tratamientos, así como los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de ácido bempedoico.

Con base en el análisis de la información aportada, la Sala considera que el interesado debe:

1. Allegar información de los estudios preclínicos.
2. Allegar información que demuestre la equivalencia con el producto con el que se llevaron a cabo los ensayos clínicos.
3. Allegar estudios a más largo plazo para disminuir incertidumbre sobre eficacia y seguridad, incluido el efecto sobre eventos cardiovasculares del ácido bempedoico.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1 Medicamentos de Síntesis

3.4.1.1 PICOPREP® POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20073040
Radicado : 20221276999
Fecha : 29/12/2022
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada sobre contiene picosulfato sódico 10 mg, óxido de magnesio 3,5 g y ácido cítrico 12g.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral.

Indicaciones (Del Registro):

Vaciado intestinal previo a exploración radiológica o endoscópica.

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 y advertencias

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión "R-Company Core Data Sheet-15346, Ver.3.0" allegado mediante radicado 20221276999
- IPP versión "R-Company Core Data Sheet15346, Ver.3.0" allegado mediante radicado 20221276999

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de: indicaciones, dosificación / grupo etario, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones, y aprobación de información de inserto e IPP versión "R-Company Core Data Sheet15346, Ver.3.0" allegados mediante Radicado 20221276999, para el medicamento Picoprep® polvo para solución oral, principios activos picosulfato sódico + óxido de magnesio + ácido cítrico, en las nuevas indicaciones: *"Picoprep está indicado en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad en: - Vaciado intestinal previo a una exploración radiológica o endoscopia*
- Vaciado intestinal previo a cirugía cuando se juzgue clínicamente necesario".

El interesado no allega información clínica que soporte la nueva indicación solicitada, presenta una lista de 38 referencias bibliográficas y aclara que las modificaciones solicitadas se alinean con lo aprobado recientemente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el producto de la referencia.

La Sala encuentra que las referencias bibliográficas mencionadas, no justifican el uso del medicamento en vaciado intestinal previo a cirugía cuando se juzgue clínicamente necesario, la Sala considera que se trata de un tema controversial y recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica que contribuya a resolver la controversia; adicionalmente, allegar información clínica que permita definir el grupo etario para las dos indicaciones solicitadas.

Finalmente, en el ítem de posología hace alusión exclusivamente a la indicación de vaciado intestinal previo a una exploración radiológica o endoscopia, por tanto, debe allegar la recomendación posológica para la indicación *"Vaciado intestinal previo a cirugía cuando se juzgue clínicamente necesario"*.

3.4.1.2 ESBRIET® CÁPSULAS DURAS 267 mg

Expediente : 20093425
Radicado : 20231115899
Fecha : 03/05/2023
Interesado : F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.

Composición: Cada cápsula dura contiene pifenidona 267 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones (Del Registro):

Esbriet (pirfenidona) está indicado para tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada 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

Nuevas Indicaciones:

Esbriet está indicado en adultos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231115899 se solicita evaluación farmacológica para pirfenidona cápsula dura por 267 mg (Esbriet®) para ampliar la indicación aprobada para incluir pacientes con FPI avanzada, argumenta que restringir la indicación con base en los valores de capacidad vital funcional (CVF) o capacidad de difusión de monóxido de carbono (DPCO), no parece adecuado, pues en esta condición de salud la función pulmonar se deteriora progresivamente, independientemente de la medición en línea de base y se priva a los pacientes con peor condición y pronóstico de una opción de tratamiento. Informa que datos observacionales de la práctica clínica sugieren que el tratamiento antifibrótico puede proveer alivio sintomático, los cuales están respaldados en estudio con nintedanib.

Como respaldo clínico presenta análisis “post hoc” de los pacientes que en los estudios fundamentales estaban en fase avanzada de la enfermedad NCT00287729 (Capacity 1, PIPF-006), NCT00287716 (Capacity 2, PIPF-004), NCT01366209 (Ascend, PIPF-016), NCT00662038 (Recap, PIPF-012, GA29960) y NCT02951429 (MA29957); la FPI avanzada se definió como pacientes con CVF inicial <50% del valor teórico o DPCO inicial <35% del valor teórico, la eficacia se evaluó con la variación del volumen de CVF con respecto al inicio y la mortalidad total por cualquier causa (MTCC).

Aunque los criterios de inclusión de los estudios PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016 excluían a los pacientes con FPI avanzada, entre los 1334 pacientes de los estudios se incluyeron algunos en fase avanzada, 90 en los grupos que recibieron pirfenidona y 80 en los que recibieron placebo. Se encontró que a la semana 52 el descenso del volumen de CVF en pacientes con FPI avanzada fue de 150.9 entre los que recibieron pirfenidona versus 277.6 entre los que recibieron placebo ($p = 0,0035$); en los pacientes con FPI no avanzada, la diferencia fue de 128.7 versus 216.7 ml; $p = 0.0001$, el porcentaje de pacientes con FPI avanzada fallecidos por cualquier causa fue del 4.4% (4/90) en el subgrupo con pirfenidona y del 15% (12/80) en el subgrupo con placebo (HR: 0.28 [IC95%: 0.09; 0.88]; $p = 0.0194$), diferencia que no se encontró en el grupo de pacientes con FPI no avanzada.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El estudio PIPF-012 fue un ensayo clínico multicéntrico de fase IIIb, sin enmascaramiento, de evaluación de la seguridad a largo plazo en pacientes con FPI que hubiesen completado alguno de los estudios precedentes de fase III, para el análisis a posteriori de eficacia en pacientes con FPI avanzada se incluyeron 187 que se compararon con 409 clasificados como FPI no avanzada, se encontró que a los 3 años el ritmo de descenso de la CVF (pendiente) fue de -141.5 ml/año en la subpoblación con FPI avanzada y de -153.5 ml/año en la subpoblación con FPI no avanzada.

El estudio MA29957 de fase 2b doble ciego, controlado, con asignación aleatoria, en el que se estudió la adición de sildenafil a pirfenidona en 177 pacientes con FPI avanzada y riesgo de hipertensión pulmonar del grupo 3, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal evento de progresión de la enfermedad, ni en otras variables de interés entre quienes recibieron sildenafil más pirfenidona y los que recibieron placebo más pirfenidona. En el análisis a posteriori se informa que a las 52 semanas los que recibieron pirfenidona más placebo presentaron un descenso de la CVF de -93 ml (error estándar: 46.4) y que fallecieron por cualquier causa 18/89 (20.2%).

En el análisis de seguridad incluidos los datos del estudio de seguridad NCT02699879 (Passport, PIPF-025) del uso de pirfenidona en pacientes con FPI se describen diferencias entre aquellos con enfermedad avanzada versus no avanzada especialmente en eventos adversos cardiopulmonares, que el interesado propone que pueden ser mejor explicadas por el distinto estadio de la enfermedad que por diferencias en la susceptibilidad a pirfenidona.

La Sala concuerda con el interesado que los análisis a posteriori de los estudios fundamentales permiten concluir que el balance beneficio/riesgo de la administración de pirfenidona a pacientes con FPI avanzada es similar al de los pacientes con FPI no avanzada; por tanto, recomienda aprobar la solicitud de ampliación de la indicación con la siguiente información:

Nuevas Indicaciones:

Esbriet está indicado en adultos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

3.4.1.3 ESBRIET®

Expediente : 20162688
Radicado : 20231115905
Fecha : 03/05/2023
Interesado : F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.

Composición: Cada cápsula dura contiene pirfenidona 801 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones (Del Registro):

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Esbriet (pirfenidona) está indicado para tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada 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

Nuevas Indicaciones:

Esbriet está indicado en adultos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231115905 se solicita evaluación farmacológica para pirfenidona cápsula dura por 801 mg (Esbriet®) para ampliar la indicación aprobada para incluir pacientes con FPI avanzada, argumenta que restringir la indicación con base en los valores de capacidad vital funcional (CVF) o capacidad de difusión de monóxido de carbono (DPCO), no parece adecuado, pues en esta condición de salud la función pulmonar se deteriora progresivamente, independientemente de la medición en línea de base y se priva a los pacientes con peor condición y pronóstico de una opción de tratamiento. Informa que datos observacionales de la práctica clínica sugieren que el tratamiento antifibrótico puede proveer alivio sintomático, los cuales están respaldados en estudio con nintedanib.

Como respaldo clínico presenta análisis “post hoc” de los pacientes que en los estudios fundamentales estaban en fase avanzada de la enfermedad NCT00287729 (Capacity 1, PIPF-006), NCT00287716 (Capacity 2, PIPF-004), NCT01366209 (Ascend, PIPF-016), NCT00662038 (Recap, PIPF-012, GA29960) y NCT02951429 (MA29957); la FPI avanzada se definió como pacientes con CVF inicial <50% del valor teórico o DPCO inicial <35% del valor teórico, la eficacia se evaluó con la variación del volumen de CVF con respecto al inicio y la mortalidad total por cualquier causa (MTCC).

Aunque los criterios de inclusión de los estudios PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016 excluían a los pacientes con FPI avanzada, entre los 1334 pacientes de los estudios se incluyeron algunos en fase avanzada, 90 en los grupos que recibieron pirfenidona y 80 en los que recibieron placebo. Se encontró que a la semana 52 el descenso del volumen de CVF en pacientes con FPI avanzada fue de 150.9 entre los que recibieron pirfenidona versus 277.6 entre los que recibieron placebo ($p = 0,0035$); en los pacientes con FPI no avanzada, la diferencia fue de 128.7 versus 216.7 ml; $p = 0.0001$, el porcentaje de pacientes con FPI avanzada fallecidos por cualquier causa fue del 4.4% (4/90) en el subgrupo con pirfenidona y del 15% (12/80) en el subgrupo con placebo (HR: 0.28 [IC95%: 0.09; 0.88]; $p = 0.0194$), diferencia que no se encontró en el grupo de pacientes con FPI no avanzada.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El estudio PIPF-012 fue un ensayo clínico multicéntrico de fase IIIb, sin enmascaramiento, de evaluación de la seguridad a largo plazo en pacientes con FPI que hubiesen completado alguno de los estudios precedentes de fase III, para el análisis a posteriori de eficacia en pacientes con FPI avanzada se incluyeron 187 que se compararon con 409 clasificados como FPI no avanzada, se encontró que a los 3 años el ritmo de descenso de la CVF (pendiente) fue de -141.5 ml/año en la subpoblación con FPI avanzada y de -153.5 ml/año en la subpoblación con FPI no avanzada.

El estudio MA29957 de fase 2b doble ciego, controlado, con asignación aleatoria, en el que se estudió la adición de sildenafil a pirfenidona en 177 pacientes con FPI avanzada y riesgo de hipertensión pulmonar del grupo 3, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal evento de progresión de la enfermedad, ni en otras variables de interés entre quienes recibieron sildenafil más pirfenidona y los que recibieron placebo más pirfenidona. En el análisis a posteriori se informa que a las 52 semanas los que recibieron pirfenidona más placebo presentaron un descenso de la CVF de -93 ml (error estándar: 46.4) y que fallecieron por cualquier causa 18/89 (20.2%).

En el análisis de seguridad incluidos los datos del estudio de seguridad NCT02699879 (Passport, PIPF-025) del uso de pirfenidona en pacientes con FPI se describen diferencias entre aquellos con enfermedad avanzada versus no avanzada especialmente en eventos adversos cardiopulmonares, que el interesado propone que pueden ser mejor explicadas por el distinto estadio de la enfermedad que por diferencias en la susceptibilidad a pirfenidona.

La Sala concuerda con el interesado que los análisis a posteriori de los estudios fundamentales permiten concluir que el balance beneficio/riesgo de la administración de pirfenidona a pacientes con FPI avanzada es similar al de los pacientes con FPI no avanzada; por tanto, recomienda aprobar la solicitud de ampliación de la indicación con la siguiente información:

Nuevas Indicaciones:

Esbriet está indicado en adultos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

3.4.1.4 MIFEPRISTONA 200 mg

Expediente : 20104433
Radicado : 20231108940
Fecha : 25/04/2023
Interesado : ASOCIACIÓN PROFAMILIA - PROFAMILIA

Composición: Cada tableta contiene Mifepristona 200 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones (Del Registro):

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interrupción médica del embarazo intrauterino hasta un máximo de 63 días tras el primer día del último período menstrual, seguido por misoprostol a las 36 o 48 horas, en las circunstancias específicas señaladas por la corte constitucional, citadas a continuación:

- a) cuando la continuación del embarazo constituya peligro para la vida o la salud de la mujer, certificado por un médico.
- b) cuando exista grave malformación del feto que haga inviable su vida, certificada por un médico.
- c) cuando el embarazo sea resultado de una conducta, debidamente denunciada, constitutiva de acceso carnal o acto sexual sin consentimiento, abusivo, o de inseminación artificial o de transferencia de óvulo fecundado no consentidas, o de incesto.

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 y advertencias
- Inserto LF1000B90A Versión 2 allegado mediante radicado 20231108940

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias y aprobación de información de inserto LF1000B90A Versión 2 allegado mediante Radicado 20231108940, para el medicamento Mifepristona 200 mg, en las nuevas indicaciones: *“-Interrupción médica del embarazo intrauterino con menos de 12 semanas de gestación, seguido por misoprostol a las 24 - 48 horas. - Interrupción médica del embarazo intrauterino con 12 o más semanas de gestación hasta la semana 24, seguido por misoprostol a las 24-48 horas. Luego de la semana 24, únicamente en las circunstancias específicas señaladas por la corte constitucional, citadas a continuación: a) cuando la continuación del embarazo constituya peligro para la vida o la salud de la mujer, certificado por un médico. b) cuando exista grave malformación del feto que haga inviable su vida, certificada por un médico. c) cuando el embarazo sea resultado de una conducta, debidamente denunciada, constitutiva de acceso carnal o acto sexual sin consentimiento, abusivo, o de inseminación artificial o de transferencia de óvulo fecundado no consentidas, o de incesto. -Muerte fetal intrauterina entre las 14 y 28 semanas de gestación, seguido por misoprostol a las 24-48 horas”*.

El interesado solicita la ampliación de indicaciones de la mifepristona a luz de las Directrices sobre la atención para el aborto (Abortion care guideline) publicadas por la Organización Mundial de la Salud en marzo de 2022 y lo establecido en la Resolución 051 de 2023 del Ministerio de Salud y Protección Social (*Por medio del cual se adopta la regulación única para la atención integral en salud frente a la Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE) y se modifica el numeral 4.2 del Lineamiento Técnico y Operativo de la*

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ruta Integral de Atención en Salud Materno Perinatal adoptado mediante la Resolución 3280 de 2018).

El interesado presenta un consolidado de 2 revisiones sistemáticas y 8 estudios que muestran la eficacia y seguridad del uso de mifepristona para el aborto médico menor a 12 semanas; 3 revisiones sistemáticas y 6 estudios que muestran la eficacia y seguridad del uso de mifepristona para el aborto médico mayor a 12 semanas; 7 estudios que muestran la eficacia y seguridad del uso de mifepristona en muerte fetal intrauterina entre las semanas 14 y 28 de gestación. Asimismo, un consolidado de 9 asociaciones que recomiendan el uso de mifepristona para el aborto médico antes de las 12 semanas, a partir de la semana 12 y en muerte fetal intrauterina entre la semana 14 y 28 de gestación en guías de práctica clínica. Esta evidencia demuestra la eficacia de mifepristona en la inducción del aborto, disminución del tiempo de inducción y menor dosis de prostaglandinas relacionadas con un menor porcentaje de eventos adversos. Además, la combinación de mifepristona y misoprostol es más eficaz para lograr el aborto que su uso por separado y misoprostol es más eficaz cuando se usa vía vagina que vía oral, y puede asociarse a menos molestias estomacales que si se administra debajo de la lengua o entre la lengua y la mejilla.

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar las modificaciones como lo solicita el interesado con la siguiente información:

Nuevas Indicaciones:

Interrupción médica del embarazo intrauterino con menos de 12 semanas de gestación, seguido por misoprostol a las 24 - 48 horas.

Interrupción médica del embarazo intrauterino con 12 o más semanas de gestación hasta la semana 24, seguido por misoprostol a las 24-48 horas. Luego de la semana 24, únicamente en las circunstancias específicas señaladas por la corte constitucional, citadas a continuación:

- a) cuando la continuación del embarazo constituya peligro para la vida o la salud de la mujer, certificado por un médico.
- b) cuando exista grave malformación del feto que haga inviable su vida, certificada por un médico.
- c) cuando el embarazo sea resultado de una conducta, debidamente denunciada, constitutiva de acceso carnal o acto sexual sin consentimiento, abusivo, o de inseminación artificial o de transferencia de óvulo fecundado no consentidas, o de incesto.

Muerte fetal intrauterina entre las 14 y 28 semanas de gestación, seguido por misoprostol a las 24-48 horas.

Nueva modificación de dosificación y grupo etario

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Menos de 12 semanas de gestación: Mifepristona 200 mg vía oral, seguida de 1 a 2 días de 800 mcg de misoprostol administrado por vía vaginal, sublingual o bucal cada tres horas. El intervalo mínimo recomendado entre la administración de mifepristona y misoprostol es de 24 horas.

A partir de 12 semanas de gestación: Mifepristona 200 mg vía oral, seguida de 1 a 2 días después de dosis repetidas de 400 mcg de misoprostol administrados por vía sublingual o vaginal cada 3 horas.

Muerte fetal intrauterina entre las 14 y 28 semanas: Mifepristona 200 mg vía oral, seguida de 1 a 2 días después de dosis repetidas de 400 mcg de misoprostol administrado por vía sublingual o vaginal cada 4 a 6 horas.

Ablandamiento y dilatación del cérvix previo a la interrupción del embarazo por aspiración manual endouterina: 200 mg de Mifepristona por vía oral 24 horas antes de realizar la aspiración manual endouterina

Inducción de parto con feto muerto: 200 mg de mifepristona en una dosis oral única diaria durante 2 días consecutivos.

Nueva modificación de precauciones y advertencias

- Evitar el consumo de otros medicamentos sin prescripción médica o productos de origen natural porque pueden interferir con la acción de Mifepristona.
- Lactancia
- Asma grave no controlada mediante tratamiento
- Se puede presentar sangrado vaginal intenso, dolor abdominal o fiebre que puede requerir intervención médica o quirúrgica inmediata.
- Se puede presentar insuficiencia adrenal. En caso de sospecha de insuficiencia adrenal, se recomienda suspender el tratamiento y administrar glucocorticoides.
- Anemia (grave), trastornos hemostáticos, y/o hipocoagulabilidad.
- Se han informado casos de infección bacteriana grave, incluyendo casos de shock séptico fatal e infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis carinii*.
- En caso de terapia concomitante con corticosteroides, se puede exacerbar las condiciones para dicho uso, como el caso de trastornos autoinmunes.
- Se debe evitar el uso concomitante con inductores del CYP3A (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y hierba de San Juan).
- Evitar el uso concomitante con anticonceptivos hormonales.
- Precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares como insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular coronaria. Puede ocurrir prolongación del intervalo QT.
- Las pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada o insuficiencia renal requieren ajuste de la dosis recomendada.
- Se han reportado casos de hipopotasemia.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Precaución en pacientes fumadoras de más de 10 cigarrillos por día y más de 35 años.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto LF1000B90A Versión 2 allegado mediante Radicado 20231108940.

3.4.1.5. XTANDI® 40 mg cápsulas.

Expediente : 20067345
Radicado : 20231344081
Fecha : 04/01/2024
Interesado : ASTELLAS PHARMA US. INC

Composición:

Cada cápsula blanda contiene 40 mg de Enzalutamida.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda.

Indicaciones: (Del Registro)

Xtandi® (enzalutamida) está indicado para:

- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata no metastásico de alto riesgo resistente a la castración (CPRC).
- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso del tratamiento de deprivación androgénica en quienes la quimioterapia no esté clínicamente indicada aún.
- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad haya avanzado durante o después de la terapia con Docetaxel.

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 precauciones o advertencias
- Inserto Versión 403202-XTA-COL allegado mediante radicado 20231344081
- IPP Versión 403202-XTA-COL allegado mediante radicado 20231344081

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231344081 se presenta respuesta solicitud del interesado para modificación de nueva indicación para “El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata bioquímico recidivante (RBC) no metastásico y sensible a las

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hormonas (CPHSnm) de alto riesgo. Además de Modificación de precauciones o advertencias, inserto para el usuario, información para el prescriptor, versión 03202-XTA-COL”.

El interesado allega el estudio clínico EMBARK (NCT02319837, MDV3100-13, C3431004) es un ensayo aleatorizado de fase 3 que evalúa la eficacia y seguridad de enzalutamida más leuprolida, enzalutamida en monoterapia, y placebo con leuprolida en hombres con cáncer de próstata no metastásico de alto riesgo que progresan tras tratamiento definitivo. Incluye 1068 participantes y ha finalizado su fase aleatorizada y ciega, con la fase abierta proyectada hasta 2026. Resultados Principales: Supervivencia Libre de Metástasis (MFS): Enzalutamida + Leuprolida mostró una reducción del 57.6% en el riesgo de eventos MFS comparado con Placebo + Leuprolida (HR = 0.424, IC 95%: 0.296-0.607, $P < 0.0001$). La mediana de MFS no fue alcanzada en ninguno de los grupos. La reducción fue consistente en todos los subgrupos preespecificados. Enzalutamida en Monoterapia vs. Placebo + Leuprolida: Se observó reducción del 36.9% en el riesgo de eventos MFS (HR = 0.631, IC 95%: 0.456-0.871, $P = 0.0049$). La mediana de MFS tampoco fue alcanzada en este caso, pero la reducción fue consistente en la mayoría de los subgrupos preespecificados. Criterios Secundarios Clave: Tiempo hasta la Progresión del PSA, Enzalutamida + Leuprolida redujo el riesgo en un 93.2% comparado con Placebo + Leuprolida (HR = 0.068, IC 95%: 0.033-0.141, $P < 0.0001$). Enzalutamida en monoterapia mostró una reducción del 66.9% en el riesgo (HR = 0.331, IC 95%: 0.226-0.486, $P < 0.0001$).

Tiempo hasta el Primer uso de nueva terapia antineoplásica: Enzalutamida + Leuprolida redujo el riesgo en un 64.2% (HR = 0.358, IC 95%: 0.263-0.488, $P < 0.0001$), mientras que la monoterapia con enzalutamida mostró una reducción del 46% (HR = 0.540, IC 95%: 0.411-0.709, $P < 0.0001$).

Supervivencia General: Datos inmaduros sugieren una tendencia a favor de enzalutamida más leuprolida (HR = 0.589, IC 95%: 0.382-0.908, $P = 0.0153$). Tiempo hasta Metástasis a Distancia: Enzalutamida + Leuprolida mostró una reducción del riesgo del 55.7% (HR = 0.443, IC 95%: 0.284-0.690, $P = 0.0002$) y enzalutamida en monoterapia mostró una reducción del 38.6% (HR = 0.614, IC 95%: 0.409-0.920, $P = 0.0171$). Seguridad: La incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento fue similar en los tres grupos. Enzalutamida + Leuprolida presentó sofocos, fatiga, caída, y artralgia como efectos más frecuentes, mientras que enzalutamida en monoterapia mostró ginecomastia, dolor en el pezón y fatiga. En cuanto a la eficacia: Enzalutamida, tanto en combinación con leuprolida como en monoterapia, mostró una significativa reducción en el riesgo de progresión del cáncer de próstata frente a placebo más leuprolida. La combinación de enzalutamida y leuprolida fue más efectiva que la monoterapia. En cuanto a seguridad no surgieron nuevas señales para los principios activos estudiados, en general, los grupos que recibieron enzalutamida presentaron un mayor número de eventos adversos, por ejemplo 73/353 pacientes (20.7%) en el grupo de terapia combinada presentaron eventos adversos que llevaron a discontinuar el tratamiento, 63/354 (17.8%) en el grupo que recibió solo enzalutamida y 36/354 (10.2%) en el grupo que recibió leuprolida; alteraciones cognitivas y de la memoria ocurrieron en el 15% en el grupo de terapia combinada versus 14.1% en el grupo que recibió enzalutamida y 6.5% en los que recibieron leuprolida. No se encontraron

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

diferencias estadísticamente significativas en las evaluaciones de calidad de vida mediante la herramienta FACT-P (Evaluación Funcional de la Terapia de Cáncer de Próstata)

Por lo anterior, Sala considera requerir al interesado en el sentido de allegar información clínica que permita determinar la correlación del desenlace de sobrevida libre de metástasis con sobrevida global en cáncer de próstata bioquímico y allegar datos adicionales de calidad de vida.

3.4.1.6. LURAP® 40

Expediente : 20156892
Radicado : 20231344097
Fecha : 05/01/2024
Interesado : ASTELLAS PHARMA US. INC

Composición:

Cada tableta contiene Clorhidrato de Lurasidona 40 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: (Del Registro)

Larap ® es indicada para el tratamiento de adultos con esquizofrenia.

Larap ® también es adecuada para el tratamiento de adultos con episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar) como terapia adyuvante con Litio o Valproato la indicación solicitada para enfermedad bipolar como monoterapia no se recomienda por cuanto no se anexan estudios clínicos con comparador activo.

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 (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de grupo etario
- Inserto Versión 2 allegado mediante radicado 20231344097

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231344097 se solicita modificación de Indicación así “lurap® es indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes de 13 años de edad y mayores con esquizofrenia y lurap® también es adecuado para el tratamiento de adultos y adolescentes de 13 años de edad con episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar) como monoterapia o terapia adyuvante con Litio o Valproato.”.... para el principio activo lurasidona en presentación tabletas de 40 mg

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(lurap®) Así mismo, solicita aprobación de modificación de dosificación, grupo etario e inserto versión 2 allegado mediante Radicado 20231344097.

Como soporte para la modificación de indicación/grupo etario presenta los estudios D1050301(NCT01911429) /D1050302 (NCT01914393) donde se evaluó la seguridad y eficacia de la lurasidona en niños y adolescentes con depresión bipolar donde participaron sujetos de 10 a 17 años de edad con depresión bipolar que completaron 6 semanas de tratamiento doble ciego con lurasidona o placebo y continuaron en un estudio de extensión abierto de 2 años de duración.

El objetivo primario del estudio en las primeras 6 semanas fue el cambio desde el inicio en la puntuación total de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) y para el estudio de extensión fue la Escala de Calificación de la Depresión Infantil, Revisada (CDRS-R).

El cambio medio en la puntuación total de PANSS desde el inicio hasta la semana 6 fue de -18,6 con lurasidona 40 mg/día (N = 108; $p < 0,001$ frente a placebo; tamaño del efecto = 0,51), -18,3 con lurasidona 80 mg/día (N = 106; $p < 0,001$ frente a placebo; tamaño del efecto = 0,48) y -10,5 con placebo (N = 112). Una proporción significativamente mayor de pacientes cumplió los criterios de respuesta con lurasidona 40 y 80 mg/día frente a placebo (63,9% y 65,1% frente a 42,0%; $p < 0,001$ para ambas comparaciones).

306 participantes entraron al estudio de extensión; 195 (63,7%) completaron 52 semanas, y 168 (54,9%) completaron 104 semanas de tratamiento. Para todos los participantes en el estudio de extensión, el cambio medio en la CDRS con respecto al valor basal fue de -13,4 en la semana 52 y de -16,4 en la semana 104 (-11,3 en el punto final de la última observación realizada). En total, 31 participantes (10,1%) interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso (EA); los tres EA más frecuentes fueron cefalea (23,9%), náuseas (16,4%) y somnolencia (9,8%). El tratamiento abierto con lurasidona se asoció con pocos efectos sobre los parámetros metabólicos o la prolactina. El cambio medio de peso con respecto al valor basal de la DB fue de +4,25 kg en la semana 52 (frente a un aumento de peso esperado de +3,76 kg), y de +6,75 kg en la semana 104 (frente a un aumento de peso esperado de +6,67 kg).

El estudio de Xiangyuan Diao y Col evaluó la eficacia clínica de la lurasidona y la quetiapina en niños y adolescentes con depresión bipolar. Se reclutaron participantes jóvenes (de 10 a 17 años de edad) con un diagnóstico DSM-5 de trastorno bipolar durante un episodio depresivo, que luego fueron asignados aleatoriamente a dos grupos y tratados con dosis flexibles de lurasidona (60 a 120 mg/día) o quetiapina (300 a 600 mg/día) durante 8 semanas consecutivas, respectivamente. A todos los participantes se les evaluó clínicamente la función cognitiva mediante el instrumento THINC-it al inicio y en la semana 8, y el estado emocional se evaluó al inicio y al final de las semanas 2, 4 y 8. En los resultados, un total de 71 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de lurasidona (n = 35) o al grupo de quetiapina (n = 36), de los cuales 31 pacientes completaron todo el tratamiento. Tras un seguimiento de 8 semanas, los participantes del grupo de lurasidona mostraron un mejor rendimiento en las pruebas de Reacción y Precisión de Comprobación de Símbolos, en comparación con los del grupo de quetiapina. No se observaron diferencias en las puntuaciones de depresión, la tasa de respuesta o la tasa de remisión a lo largo del ensayo.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Allega algunas publicaciones que no son pertinente para la solicitud de la referencia.

Por lo anterior, la Sala solicita al interesado estudios clínicos con adecuada metodología y comparador activo para la indicación “tratamiento de enfermedad bipolar como monoterapia en adultos y adolescentes”.

Solicita estudios clínicos con adecuada metodología para la indicación “tratamiento de esquizofrenia en adolescentes”.

Solicita estudios clínicos con adecuada metodología para la indicación “tratamiento en adolescentes con episodios depresivos asociados a trastorno bipolar I como terapia adyuvante con litio o valproato”.

Como bien se resalta en las conclusiones de algunos estudios presentados, se requieren más estudios controlados para evaluar mejor la eficacia y seguridad del producto en terapia de mantenimiento en la indicación solicitada, especialmente lo relacionado con muerte, ideación suicida, hospitalización, efectos extrapiramidales, entre otros.

3.4.1.7. TALZENNA® 0,25 mg CÁPSULAS

Expediente : 20165652
Radicado : 20231343720
Fecha : 04/01/2024
Interesado : PFIZER S.A.S

Composición:

Talazoparib Tosylato 0,363 equivalente a talazoparib base 0,25 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Talzenna está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mutaciones brca 1/2 (por sus siglas en inglés) germinales con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico her2 (por sus siglas en inglés) negativo. Los pacientes deben haber sido tratados previamente con una antraciclina y/o un taxano, en (neo) adyuvancia, enfermedad localmente avanzada o metastásica, a no ser que los pacientes no fueran candidatos para estos tratamientos. Los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (rh) positivo deben haber recibido tratamiento hormonal previo o ser considerados no adecuados para el tratamiento hormonal.

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 (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Talazoparib_(Talzena 0,25 mg)_cap_USPI_LAB-1271-7.0_20Jun2023_EU SmPC submitted 16Oct2023_v1_Co allegado mediante radicado 20231343720
- IPP Versión Talazoparib_(Talzena 0,25 mg)_cap_USPI_LAB-1271-7.0_20Jun2023_EU SmPC submitted 16Oct2023_v1_Co allegado mediante radicado 20231343720

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, dosificación, precauciones o advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de información de inserto e IPP Versión Talazoparib_(Talzena 0,25 mg)_cap_USPI_LAB-1271-7.0_20Jun2023_EU SmPC submitted 16Oct2023_v1_Co allegado mediante Radicado 20231343720, para el medicamento Talzena® 0,25 mg cápsulas, principio activo Talazoparib, en la nueva indicación: *“Cáncer de Próstata: Talzena® está indicado en combinación con enzalutamida para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) en quienes la quimioterapia no está clínicamente indicada”*.

Como soporte clínico principal de eficacia y seguridad allega el Estudio TALAPRO-2 (NCT03395197) (C3441021 - Estudio 1021): ensayo clínico multinacional, de fase III, de dos partes: La parte 1 del estudio fue la parte abierta, no aleatorizada, que se realizó para confirmar la dosis inicial de talazoparib que se administraría en combinación con enzalutamida, debido a la posible interacción fármaco-fármaco entre enzalutamida, un modulador in vitro de los transportadores de fármacos de la glicoproteína P, y talazoparib. La parte 2 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que 805 pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir talazoparib 0,5 mg una vez al día en combinación con enzalutamida 160 mg una vez al día (402 pacientes), frente a un grupo de comparación con placebo en combinación con enzalutamida 160 mg una vez al día (403 pacientes). El resultado primario de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión radiográfica (rPFS) evaluada según los criterios de la versión 1.1 de RECIST y los criterios del Grupo de Trabajo de Ensayos Clínicos del Cáncer de Próstata 3 (PCWG3) (óseo), según lo evaluado por la BICR. La SG fue un criterio secundario de valoración controlado por alfa.

En el análisis primario planificado (Fecha de corte de los datos: 16/08/2022), no se alcanzó la mediana de rPFS (IC del 95% 27,5 meses-no se alcanzó) para talazoparib más enzalutamida y 21,9 meses ((IC del 95% 16,6-25,1) para placebo más enzalutamida (cociente de riesgos instantáneos 0,63; IC del 95% 0,51- 0,78; $p < 0,0001$). En el grupo de talazoparib, los eventos adversos más comunes que surgieron durante el tratamiento fueron anemia, neutropenia y fatiga; el evento de grado 3-4 más común fue anemia (185 [46%] de 398 pacientes), que mejoró después de la reducción de la dosis, y solo 33 (8%) de 398 pacientes interrumpieron el tratamiento con talazoparib debido a anemia. No se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento en ningún paciente del grupo de talazoparib y en dos pacientes (<1%) del grupo placebo.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En cuanto a sobrevida global, los autores reconocen que no estaba madura en el momento del corte de los datos, lo que impidió una caracterización sólida del efecto del tratamiento sobre la SG. Los resultados del análisis provisional de la SG fueron HR (IC 95%; p-valor unilateral): 0.888 (0.693, 1.138; p=0.1736); Mediana de SG (IC 95%; meses): talazoparib más enzalutamida 36,4 (33,5, NR); placebo más enzalutamida NR (33,7, NR); Probabilidad de estar libre de eventos a los 2 años (IC 95%): talazoparib más enzalutamida 76,1% (71,5, 80,1); placebo más enzalutamida 71,0% (66,0, 75,4); la mediana de la duración del seguimiento para la SG fue de 28,0 meses para los participantes que recibieron talazoparib más enzalutamida y de 27,1 meses para los participantes que recibieron placebo más enzalutamida.

Analizada la información, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente información más actualizada del estudio en curso TALAPRO-2, para examinar las tendencias en el desenlace de sobrevida global y en el perfil de seguridad del producto de la referencia, particularmente, en lo atinente a efectos adversos hematológicos, como la anemia (alcanza el 46% de los pacientes), así como el efecto de talazoparib más enzalutamida a lo largo del tiempo sobre la calidad de vida de los pacientes.

3.4.1.8. CIBINQO® 200MG

Expediente : 20210312
Radicado : 20231344037
Fecha : 04/01/2024
Interesado : PFIZER S.A.S

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene ABROCITINIB 200 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Dermatitis atópica: abrocitinib está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, antihistamínicos, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

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 (Decreto 334 de 2022):

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

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de interacciones
- Inserto Versión EU SmPC_10Mar23_22May2023_v1, allegado mediante radicado 20231344037
- IPP Versión EU SmPC_10Mar23_22May2023_v1, allegado mediante radicado 20231344037

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231344037 se solicita modificación de indicación así **“Dermatitis Atópica: Abrocitinib está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes de 12 años en adelante que son candidatos a un tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.”** para el principio activo abrocitinib en presentación tableta recubierta de 200 mg (Cibinqo®) Así mismo, solicita aprobación de modificación de dosificación, grupo etario, precauciones o advertencias y interacciones; además solicita aprobación de inserto e ipp versión EU SmPC_10Mar23_22May2023_v1, allegado mediante Radicado 20231344037.

La eficacia y seguridad de abrocitinib en monoterapia durante 12 semanas se evaluó en 2 estudios fase 3 aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (MONO-1, MONO-2) que incluyeron 124 pacientes en la población solicitada. En estos estudios, los resultados en el subgrupo de adolescentes concordaron con los resultados en la población general del estudio.

Como soporte principal para la población de 12 años a menos de 18 años el interesado allega el estudio clínico JADE TEEN ([NCT03796676](#)) donde se evaluó la eficacia y la seguridad de abrocitinib durante 12 semanas en combinación con el tratamiento tópico farmacológico de base, doble ciego y controlado con placebo. El estudio incluyó a 285 pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave según la puntuación de la IGA ≥ 3 , la puntuación EASI ≥ 16 .

Los criterios de valoración coprimarios fueron la obtención de una respuesta en la Evaluación Global del Investigador (IGA) de claro (0) o casi claro (1) con una mejora de 2 o más grados respecto al inicio (AGI 0/1) y una mejora del 75% o más respecto al inicio en la respuesta del Índice de Área y Gravedad del Eczema (EASI-75) en la semana 12.

Un número sustancialmente mayor de pacientes tratados con abrocitinib (200 mg o 100 mg) frente a placebo alcanzó una respuesta IGA de 0/1 (46,2%; 41,6% frente a 24,5%; $p < 0,05$ para ambos), EASI-75 (72,0%; 68,5% frente a 41,5%; $p < 0,05$ para ambos), en la semana 12. Se notificaron eventos adversos (EA) en 59 (62,8%), 54 (56,8%) y 50 (52,1%) pacientes en los grupos de 200 mg, 100 mg y placebo, respectivamente. Las náuseas fueron más frecuentes con abrocitinib, 200 mg (17 [18,1%]) y 100 mg (7 [7,4%]). Los EA relacionados con el herpes fueron infrecuentes; 1 (1,1%), 0 y 2 (2,1%) pacientes presentaron EA graves.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Entre los pacientes adolescentes que alcanzaron una respuesta después de 12 semanas de tratamiento y participaron en el estudio de extensión a largo plazo JADE EXTEND (NCT03422822), la mayoría de ellos mantuvieron su respuesta en la semana 96 de tratamiento acumulativo para ambas dosis de abrocitinib [62 % y 78 % para una respuesta IGA (0 o 1), 89 % y 93 % para EASI-75, y 77 % y 76 % para PP-NRS4 con 100 mg y 200 mg una vez al día, respectivamente].

Entre los pacientes adolescentes que no alcanzaron una respuesta después de 12 semanas de tratamiento y participaron en JADE EXTEND, una proporción de pacientes alcanzó una respuesta de inicio tardío en la semana 24 (desde el inicio del estudio) de tratamiento continuo con ambas dosis de abrocitinib [34 % y 28 % para una respuesta IGA (0 o 1), y 41 % y 55 % para EASI-75 con 100 mg y 200 mg una vez al día, respectivamente].

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

Nuevas Indicaciones:

Dermatitis Atópica: Abrocitinib está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes de 12 años en adelante que son candidatos a un tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Nueva Dosificación:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

La dosis de inicio recomendada es de 100 mg o de 200 mg una vez al día en función de las características individuales del paciente:

- Se recomienda una dosis inicial de 100 mg una vez al día para pacientes con mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés) y neoplasias malignas. Si el paciente no responde adecuadamente a 100 mg una vez al día, se puede aumentar la dosis a 200 mg una vez al día.
- Una dosis de 200 mg una vez al día puede ser adecuada para pacientes que no tienen un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasias malignas con alta carga de la enfermedad o para pacientes con una respuesta inadecuada a 100 mg una vez al día. Tras el control de la enfermedad, la dosis debe reducirse a 100 mg una vez al día. Si no se mantiene el control de la enfermedad después de la reducción de la dosis, se puede considerar un nuevo tratamiento con 200 mg una vez al día.

Para el mantenimiento se debe considerar la dosis efectiva más baja.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de mejoría terapéutica después de 24 semanas.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos con medicamentos tópicos para la dermatitis atópica.

Seguimiento de parámetros de laboratorio

Tabla 1. Parámetros de laboratorio y recomendaciones para su seguimiento

Parámetros de laboratorio	Recomendación de seguimiento	Acción
Hemograma completo incluyendo recuento de plaquetas, recuento absoluto de linfocitos (RAL), recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y hemoglobina (Hb)	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual al paciente.	Plaquetas: se debe suspender el tratamiento si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si el RAL es $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reiniciar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor. Se debe suspender el tratamiento si los valores se mantienen.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si el RAN es $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reiniciar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $< 8 \text{ g/dL}$ y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según el riesgo de enfermedad cardiovascular del	Se debe monitorear a los pacientes de acuerdo con las guías clínicas para la hiperlipidemia.
	paciente y las guías clínicas para la hiperlipidemia.	

Inicio del tratamiento

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3 / \text{mm}^3$, recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3 / \text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1,2 \times 10^3 / \text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina $<10 \text{ g/dL}$.

Interrupción de la dosis

Si un paciente presenta una infección grave, sepsis o una infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección.

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar las anomalías en los parámetros de laboratorio tal y como se describe en la Tabla 1.

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. A partir de entonces, la dosificación se debe reanudar a la hora programada habitual.

Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores duales potentes del CYP2C19 y moderados del CYP2C9, o inhibidores específicos potentes del CYP2C19 en monoterapia (p. ej., fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), se debe reducir la dosis recomendada a la mitad a 100 mg o a 50 mg una vez al día.

No se recomienda el tratamiento concomitante con inductores moderados o potentes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (p. ej., rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

En pacientes que reciben agentes reductores del ácido (p. ej., antiácidos, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas del receptor H₂), se debe considerar una dosis de 200 mg de abrocitinib una vez al día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 60 a $<90 \text{ mL/min}$.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe de 30 a $<60 \text{ mL/min}$), la dosis recomendada de abrocitinib se debe reducir a la mitad a 100 mg o a 50 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe $<30 \text{ mL/min}$), la dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 100 mg.

No se ha estudiado abrocitinib en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en tratamiento renal sustitutivo.

Insuficiencia hepática

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child Pugh) o moderada (Clase B de Child Pugh). Abrocitinib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child Pugh).

Pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada para pacientes de 65 años y mayores es de 100 mg una vez al día.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años. No se dispone de datos clínicos.

Método de administración

Este medicamento se debe tomar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día.

En pacientes que experimenten náusea, la ingesta de las tabletas recubiertas con alimentos puede mejorar las náuseas.

Las tabletas recubiertas se deben tragar enteras con agua y no se deben partir, triturar ni masticar ya que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos

Nuevo Grupo etario:

Indicación terapéutica: Dermatitis Atópica: Abrocitinib está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes de 12 años en adelante que son candidatos a un tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Nuevas Precauciones o advertencias:

Abrocitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes:

- de 65 años y mayores;
- con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (como pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado);
- con factores de riesgo de neoplasias malignas (p. ej., neoplasias malignas actuales o con antecedentes de neoplasias malignas).

Infecciones/infecciones graves

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han notificado infecciones graves en pacientes tratados con abrocitinib. Las infecciones graves más frecuentes en los estudios clínicos fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Dado que existe una mayor incidencia de infecciones en los pacientes de edad avanzada y en las poblaciones diabéticas en general, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada y a los pacientes con diabetes. En pacientes de 65 años y mayores, abrocitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con infección sistémica grave y activa.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar la administración de abrocitinib en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que hayan estado expuestos a la TB
- con antecedentes de una infección seria u oportunista
- que hayan residido o viajado a zonas de TB endémica o micosis endémicas; o
- con afecciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

Se debe monitorear estrechamente a los pacientes por si presentan signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que presenta una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a pruebas de diagnóstico completas inmediatamente y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano adecuado. Se debe monitorear estrechamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si el paciente no responde al tratamiento estándar.

Tuberculosis

La tuberculosis fue observada en los estudios clínicos con abrocitinib. Los pacientes se deben someter a pruebas de tamizaje de TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar el tamizaje anual en pacientes en zonas altamente endémicas de TB. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente previa no tratada, se debe iniciar el tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento.

Reactivación viral

En estudios clínicos, se notificó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster, herpes simple). La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes que fueron tratados con 200 mg, pacientes de 65 años y mayores, con antecedentes médicos de herpes zóster, con RAL confirmada $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ antes del evento y en pacientes que padecían dermatitis atópica grave al inicio del estudio. Si un

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que el episodio se resuelva.

El tamizaje de hepatitis viral se debe realizar según las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento. Los pacientes con indicios de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C) fueron excluidos de los estudios clínicos. Se analizó el ADN del virus de la hepatitis B (VHB) en los pacientes que dieron negativo para el antígeno de superficie de la hepatitis B, positivo para anticuerpos frente al núcleo de la hepatitis B y positivo para anticuerpos frente a la superficie de la hepatitis B. Se excluyeron los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LIC). Los pacientes que tenían ADN del VHB negativo o por debajo de LIC pudieron iniciar el tratamiento; a estos pacientes se les monitoreó el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a un hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben abrocitinib. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento o inmediatamente antes de su inicio. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas contra el herpes zóster, según las directrices de vacunación vigentes.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que han recibido abrocitinib.

En un estudio a gran escala aleatorizado con tofacitinib como tratamiento activo (otro inhibidor de la Janus cinasa [JAK]) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años y mayores que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una tasa más alta de TEV dependiente de la dosis, incluyendo la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

Se observó una tasa más alta de TEV con abrocitinib 200 mg en comparación con abrocitinib 100 mg.

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular o de neoplasias malignas (ver también la sección “Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE)” y “Neoplasias malignas”), abrocitinib solo se debe usar si no hay alternativas de tratamiento adecuadas disponibles.

Abrocitinib debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV distintos de factores de riesgo cardiovascular o de neoplasias malignas. Los factores de riesgo de TEV distintos de factores de riesgo cardiovascular o de neoplasias malignas incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor,

inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal y trastorno hereditario de la coagulación.

Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con abrocitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV. Examine inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspenda el tratamiento con abrocitinib en los pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis.

Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE)

Se han observado MACE en pacientes que toman abrocitinib.

En un estudio a gran escala aleatorizado con tofacitinib como tratamiento activo (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años y mayores que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una tasa más alta de MACE, definidos como muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio (IM) no mortal y accidente cerebrovascular no mortal, con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

Por lo tanto, en pacientes de 65 años y mayores, pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, abrocitinib solo debe utilizarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Neoplasias malignas (excluyendo el cáncer de piel no melanoma [CPNM])

Se han notificado casos de linfoma y otras neoplasias malignas en pacientes que reciben inhibidores de JAK, incluyendo abrocitinib.

En un estudio a gran escala aleatorizado con tofacitinib como tratamiento activo (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años y mayores que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una tasa más alta de neoplasias malignas, especialmente cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (CPNM), con tofacitinib en comparación con los inhibidores de TNF.

Se observó una tasa más alta de neoplasias malignas (excluyendo el cáncer de piel no melanoma, CPNM) con abrocitinib 200 mg en comparación con abrocitinib 100 mg.

En pacientes de 65 años y mayores, pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado o con otros factores de riesgo de neoplasias malignas (p. ej., neoplasias malignas actuales o con antecedentes de neoplasias malignas), abrocitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha notificado CPNM en pacientes que reciben abrocitinib. Se recomienda un examen periódico de la piel en todos los pacientes, especialmente aquellos con un mayor riesgo de cáncer de piel.

Anomalías hematológicas

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se observaron RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y recuento de plaquetas $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmados en menos del 0,5% de los pacientes en los ensayos clínicos. No se debe iniciar tratamiento con abrocitinib en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, RAN $<1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina $<10 \text{ g/dL}$. Se debe monitorear el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual al paciente (ver Tabla 1).

Lípidos

Se han notificado aumentos dependientes de la dosis en los parámetros lipídicos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con el placebo. Se deben evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente (ver Tabla 1). No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros lipídicos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se debe monitorear y tratar a los pacientes con parámetros lipídicos anormales según las guías clínicas, dados los riesgos cardiovasculares asociados con la hiperlipidemia.

Pacientes de edad avanzada

El perfil de seguridad observado en pacientes de edad avanzada fue similar al de la población adulta con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de 65 años y mayores abandonaron los estudios clínicos y tenían más probabilidades de sufrir reacciones adversas graves en comparación con los pacientes más jóvenes; los pacientes de 65 años y mayores tenían más probabilidades de presentar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de 65 años y mayores fue mayor que la de los pacientes más jóvenes. Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años.

Uso en pacientes de 65 años y mayores

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de MACE, neoplasias malignas, infecciones graves y mortalidad por cualquier causa en pacientes de 65 años y mayores, como se observó en un estudio a gran escala aleatorizado de tofacitinib (otro inhibidor de la JAK), abrocitinib solo se debe utilizar en estos pacientes si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Afecciones por inmunosupresión o medicamentos inmunosupresores

Los pacientes con trastornos de inmunodeficiencia o un familiar de primer grado con una inmunodeficiencia hereditaria fueron excluidos de los estudios clínicos y no se dispone de información sobre estos pacientes.

No se ha estudiado la combinación con inmunomoduladores biológicos, inmunosupresores potentes tales como la ciclosporina u otros inhibidores de la JAK. No se recomienda su uso concomitante con abrocitinib, ya que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

Información sobre excipientes

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Lactosa monohidrato

Los pacientes con problemas raros de intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta recubierta, es decir, es esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 1 mes después de la dosis final de CIBINQO®. Se debe recomendar la planificación y prevención del embarazo en mujeres en edad fértil.

Embarazo

No hay datos, o estos son limitados, relativos al uso del abrocitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha demostrado que abrocitinib produce letalidad embrionofetal en ratas y conejas gestantes, variaciones esqueléticas en los fetos de ratas y conejas gestantes, y afecta al parto y el desarrollo peri/posnatal en ratas. CIBINQO® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No hay datos sobre la presencia de abrocitinib en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Abrocitinib se secretó en la leche de ratas en periodo de lactancia. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes, por lo que CIBINQO® está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Con base en los hallazgos en ratas, la administración oral de CIBINQO® puede dar lugar a una reducción temporal de la fertilidad en mujeres en edad fértil. Los efectos sobre la fertilidad de ratas hembra fueron reversibles 1 mes después de la suspensión de la administración oral de abrocitinib.

Nuevas Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones notificadas con más frecuencia son náusea (15,1%), cefalea (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinfosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y epigastria (2,2%). Las reacciones adversas graves más frecuentes son las infecciones (0,3%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se trató a un total de 3848 pacientes con abrocitinib en los estudios clínicos de dermatitis atópica. Entre ellos, se integró a 3050 pacientes (que representan 5166 pacientes-año de exposición) para el análisis de seguridad. El análisis de seguridad integrado incluyó a 1997 pacientes que recibieron una dosis constante de abrocitinib de 200 mg y 1053 pacientes que recibieron una dosis constante de 100 mg. Hubo 2013 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de abrocitinib en comparación con placebo hasta por 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de dermatitis atópica, presentadas según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes
Infecciones e infestaciones		Herpes simple ^a Herpes zóster ^b	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia ^c
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Tromboembolismo venoso^d
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastralgia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatinofosfoquinasa $> 5 \times \text{ULN}^e$	
a. Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes. b. Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico. c. Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia. d. Tromboembolismo venoso incluye embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. e. Incluye los cambios detectados durante el seguimiento de parámetros de laboratorio (consulte el texto a continuación).			

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, se notificaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg de abrocitinib, respectivamente. La mayoría de las

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fue: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%). El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. La mayoría de las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster (0,70 por cada 100 pacientes-año en el grupo de abrocitinib 100 mg y 0,96 por cada 100 pacientes-año en el grupo de abrocitinib 200 mg), la mayoría de los cuales fueron infecciones cutáneas multidermatómicas no serias. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes ya sea de 100 mg o de 200 mg de abrocitinib, incluyendo el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes tratados con 200 mg de abrocitinib (4,36 por 100 pacientes-año) fue superior a la de los pacientes tratados con 100 mg (2,61 por 100 pacientes-año). Las tasas de incidencia de herpes zóster también fueron más altas para pacientes de 65 años y mayores (HR 1,76), pacientes con antecedentes médicos de herpes zóster (HR 3,41), pacientes con dermatitis atópica grave al inicio (HR 1,17) y un RAL confirmado de $<1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ previo al evento de herpes zóster (HR 2,18).

En los estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, la tasa de infecciones graves fue de 1,81 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo, 3,32 por 100 pacientes-año en pacientes tratados con 100 mg y 1,12 por 100 pacientes-año en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes ya sea de 100 mg o de 200 mg de abrocitinib, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones graves fue de 2,20 por 100 pacientes-año en los pacientes tratados con 100 mg y de 2,46 por cada 100 pacientes-año en los que recibieron 200 mg. Las infecciones graves notificadas con mayor frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Tromboembolismo venoso

En todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes ya sea de 100 mg o de 200 mg de abrocitinib, incluyendo el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,21 por 100 pacientes-año para 200 mg y de 0,05 por 100 pacientes-año para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,06 por 100 pacientes-año en el grupo de 200 mg y de 0,05 por 100 pacientes-año en el grupo de 100 mg.

Trombocitopenia

En los estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución en el recuento de plaquetas, relacionada con la dosis. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron al cabo de 4 semanas, después de las cuales el recuento de plaquetas regresó al valor inicial a pesar del tratamiento continuado. Se notificaron recuentos de plaquetas confirmados de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o con placebo. Entre

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes ya sea de 100 mg o de 200 mg de abrocitinib, incluyendo el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de recuentos de plaquetas confirmados de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ fue de 0,15 por cada 100 pacientes-año para 200 mg y 0 por cada 100 pacientes-año para 100 mg, la mayoría ocurrieron en la Semana 4. Los pacientes de ≥ 65 años presentaron una tasa mayor de recuentos de plaquetas $<75 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, se notificaron RAL confirmados de $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes ya sea de 100 mg o de 200 mg de abrocitinib, incluyendo el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de RAL confirmados de $<0,5 \times 10^3$

$/\text{mm}^3$ fue de 0,34 por cada 100 pacientes-año para 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año para 100 mg, la tasa más alta fue observada en pacientes ≥ 65 años.

Aumento de los lípidos

En los estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, hubo un aumento relacionado con la dosis en el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en relación con placebo en la Semana 4, que permaneció elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. No hubo cambios significativos en la relación LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos relacionados con hiperlipidemia ocurrieron en el 0,4% de los pacientes expuestos a 100 mg de abrocitinib, el 0,6% de los pacientes expuestos a 200 mg y el 0% de los pacientes expuestos al placebo.

Elevaciones en la creatinfosfocinasa (CPK, por sus siglas en inglés)

En los estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, se produjeron aumentos significativos en los valores de CPK ($>5 \times \text{ULN}$) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, el 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de abrocitinib, respectivamente. La mayoría de las elevaciones fueron transitorias y ninguna dio como resultado la suspensión del tratamiento.

Náuseas

En los estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, se notificaron náuseas en el 1,8% de los pacientes con placebo y el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. La suspensión del tratamiento debido a náuseas ocurrió en el 0,4% de los pacientes tratados con abrocitinib. Entre los pacientes con náuseas, el 63,5% presentó náuseas en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de las náuseas fue de 15 días. La mayoría de los casos eran de gravedad leve a moderada.

Población pediátrica

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Un total de 635 pacientes adolescentes (de 12 a menos de 18 años) fueron tratados con abrocitinib en los estudios clínicos de dermatitis atópica, lo que representa una exposición de 1326,1 pacientes-año. El perfil de seguridad observado en adolescentes en los estudios clínicos de dermatitis atópica fue similar al de la población adulta.

Notificación de sospecha 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 Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

Nuevas Interacciones:

Potencial de que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

Abrocitinib se metaboliza predominantemente por las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida por las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen estas enzimas y el transportador.

Administración concomitante con inhibidores del CYP2C19 / CYP2C9

Cuando se administraron 100 mg de abrocitinib de forma concomitante con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 y moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 y del CYP3A), el grado de exposición de la fracción activa de abrocitinib aumentó en un 91% y un 155%, respectivamente, en comparación con la administración en monoterapia.

Administración concomitante con inductores del CYP2C19 / CYP2C9

La administración de 200 mg de abrocitinib después de dosis múltiples con rifampicina, un potente inductor de las enzimas CYP, dio como resultado una reducción de la exposición de la fracción activa de abrocitinib en aproximadamente un 56%.

Administración concomitante con inhibidores del OAT3

Cuando se administraron 200 mg de abrocitinib de forma concomitante con probenecid, un inhibidor del OAT3, la exposición a la fracción activa de abrocitinib aumentó en aproximadamente un 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

Administración concomitante con medicamentos que aumentan el pH gástrico

Cuando se administraron 200 mg de abrocitinib de forma concomitante con 40 mg de famotidina, un antagonista del receptor H2, la exposición a la fracción activa de abrocitinib disminuyó en aproximadamente un 35%. El efecto de elevar el pH gástrico con antiácidos o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) sobre la farmacocinética de abrocitinib no ha sido estudiado, aunque puede ser similar a la observada con famotidina. Se debe

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

considerar la dosis diaria más alta de 200 mg para pacientes tratados de forma concomitante con productos que aumentan el pH gástrico, ya que pueden reducir la eficacia de abrocitinib.

Potencial de que abrocitinib afecte a la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de abrocitinib en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (p.ej., etinilestradiol/levonorgestrel).

In vitro, abrocitinib es un inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración concomitante de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp) con una dosis única de 200 mg de abrocitinib aumentó el ABC_{inf} y la C_{máx} de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente, comparada con la administración en monoterapia. Se debe tener precaución con el uso concomitante de abrocitinib con dabigatrán. No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de otros sustratos de la P-gp. Se debe tener precaución con los niveles de sustratos de la P-gp con un índice terapéutico estrecho como, p. ej., digoxina, ya que pueden aumentar sus niveles.

In vitro, abrocitinib es un inhibidor de la enzima CYP2C19. La administración concomitante de 200 mg de abrocitinib una vez al día con una dosis única de 10 mg de omeprazol aumentó el ABC_{inf} y la C_{máx} de omeprazol en aproximadamente un 189% y un 134%, respectivamente, lo que indica que abrocitinib es un inhibidor moderado de la enzima CYP2C19. Se debe tener precaución cuando se utiliza abrocitinib de forma concomitante con medicamentos de índice terapéutico estrecho que son metabolizados principalmente por la enzima CYP2C19 (p. ej., S-mefenitoína y clopidogrel). Puede ser necesario ajustar la dosis de otros medicamentos metabolizados principalmente por la enzima CYP2C19 según la información del producto (p. ej., citalopram, clobazam, escitalopram y selumetinib).

La administración concomitante de 200 mg de abrocitinib una vez al día con una dosis única de 100 mg de cafeína aumentó el ABC_{inf} de la cafeína en un 40% sin efecto sobre la C_{máx}, lo que sugiere que abrocitinib es un inhibidor leve de la enzima CYP1A2. No se puede recomendar un ajuste de dosis general.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión EU SmPC_10Mar23_22May2023_v1 y la información para prescribir Versión EU SmPC_10Mar23_22May2023_v1, allegados mediante radicado 20231344037.

3.4.2 Medicamentos Biológicos

3.4.2.1 GARDASIL® 9 VACUNA RECOMBINANTE NONVALENTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Expediente : 20093269
Radicado : 20231120013
Fecha : 08/05/2023
Interesado : MERCK SHARP &DOHME COLOMBIA SAS

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Cada dosis de 0.5 mL contiene aproximadamente 30 mcg de proteína L1 de VPH 6,

- 40 mcg de proteína L1 de VPH 11,
- 60 mcg de proteína L1 de VPH 16,
- 40 mcg de proteína L1 de VPH 18, 20 mcg de proteína L1 de VPH 31,
- 20 mcg de proteína L1 de VPH 33, 20 mcg de proteína L1 de VPH 45,
- 20 mcg de proteína L1 de VPH 52, y 20 mcg de proteína L1 de VPH 58.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones (Del Registro):

Gardasil® 9 es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal; lesiones precancerosas o displásicas; verrugas genitales; e infecciones persistentes causadas por el virus papiloma humano (VPH).

Gardasil® 9 está indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 - verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11

Y las infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:

- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y adenocarcinoma cervical in situ (AIS)
- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1
- Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) grado 2 y grado 3 - neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) grado 2 y grado 3
- NIV grado 1 y NIVa grado 1
- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grado 1, 2, y 3

Gardasil® 9 está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años de edad para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones persistentes y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de VPH incluidos en la vacuna:

- Cáncer anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11

y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:

- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grado 1, 2, y 3

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:

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión 102022rev 042023 allegado mediante radicado 20231120013
- IP"P Inserto versión 102022rev 042023 allegada mediante radicado 20231120013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231120013 se solicita evaluación farmacológica de modificación de indicaciones para asociación de proteínas L1 de VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58 (Gardasil® 9), así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión 102022rev 042023.

Solicita ampliación de grupo etario en hombres, antes de 9 a 26 años, ahora de 9 a 45 años, como soporte presenta análisis de resultados de 3 estudios de inmunopuente: estudio EudraCT Number 2015-005093-38 (P004V503) para evaluar no inferioridad en respuesta de anticuerpos de vacuna 9-valente en mujeres de 27 a 45 versus 16 a 26 años, estudio NCT02114385 (P020-V503) de no inferioridad en respuesta de títulos de anticuerpos frente a antígenos compartidos entre vacuna para VPH 9-valente versus 4-valente en hombres de 16 a 26 años y estudio NCT01432574 (V501-108, MAM) de inmunogenicidad (seroconversión) de vacuna 4-valente en hombres de 27 a 45 años.

La Sala recomienda aprobar la modificación de indicaciones solicitada para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nuevas Indicaciones:

“GARDASIL® 9 es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal; lesiones precancerosas o displásicas; verrugas genitales; e infecciones persistentes causadas por el Virus PapilomaHumano (VPH).

GARDASIL® 9 está indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11

Y las infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:

- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y adenocarcinoma cervical in situ (AIS)
- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1
- Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) grado 2 y grado 3
- Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) grado 2 y grado 3
- NIV grado 1 y NIVa grado 1
- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2, y 3

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

GARDASIL® 9 está indicada en niños y hombres de 9 a 45 años de edad para la prevención de cáncer anal, lesiones anales precancerosas o displásicas; lesiones en genitales externos (incluyendo verrugas genitales); e infecciones persistentes causadas por el VPH.

GARDASIL® 9 está indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11

E infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:

- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grado 1, 2, y 3.

Asimismo, la Sala recomienda al interesado incluir en advertencia los siguientes textos:

La decisión de vacunar a un individuo debe tener en cuenta el riesgo de exposición previa al VPH y el beneficio potencial de la vacunación.

La vacuna sólo protege frente a las enfermedades causadas por los tipos específicos de VPH de la vacuna. Por lo tanto, se deben continuar utilizando las precauciones apropiadas frente a las enfermedades de transmisión sexual.

La vacuna está indicada únicamente para uso profiláctico y no tiene efecto sobre las infecciones por VPH activas o sobre la enfermedad clínica ya existente. La vacuna no ha demostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, la vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cuello de útero, cáncer vulvar, vaginal o anal, lesiones displásicas de alto grado cervicales, vulvares, vaginales y anales o verrugas genitales. Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con el VPH existente.

Gardasil 9 no previene las lesiones causadas por un tipo de VPH incluido en la vacuna en individuos infectados con ese tipo del VPH en el momento de la vacunación.

La vacunación no es un sustituto del cribado rutinario del cuello de útero. Como ninguna vacuna es efectiva al 100 % y Gardasil 9 no proporciona protección frente a todos los tipos existentes del VPH, o frente a infecciones por VPH ya existentes en el momento de la vacunación, la importancia del cribado rutinario sigue siendo crucial y se deben seguir las recomendaciones locales.

Actualmente están en marcha estudios de seguimiento a largo plazo para determinar la duración de la protección.

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

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.4.2.2. REPATHA® 140 mg/mL

Expediente : 20087350
Radicado : 20231130031
Fecha : 17/05/2023
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene evolocumab 140 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: (Del Registro)

Prevención de Eventos Cardiovasculares

En adultos mayores de 40 años con dislipidemias refractaria y enfermedad cardiovascular establecida, para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria.

Hiperlipidemia Primaria

Repatha está indicado como adyuvante de la dieta y dosis máximas toleradas de estatina para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad cardiovascular aterosclerótica que requieren disminución adicional de colesterol LDL (LDL-C).

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

Repatha está indicado como adyuvante de la dieta y otras terapias hipolipemiantes (p.ej., estatinas, ezetimibe, aféresis de LDL) en adultos o adolescentes a partir de los 13 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH) que requieren disminución adicional del colesterol LDL (LDL-C).

El efecto de evolocumab sobre la mortalidad cardiovascular no está determinado.

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 5 de mayo de 2023, allegado mediante radicado 20231130031
- IPP Versión 5 de mayo de 2023, allegado mediante radicado 20231130031

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

encuentra que mediante Radicado 20231130031 el interesado solicita modificación y ampliación de las indicaciones de Repatha® (evolocumab) 140 mg/mL, solicita aprobación del texto que incluye la ampliación de grupo etario en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) y homocigótica (HFHo).

El interesado presenta dos estudios clínicos:

El estudio HAUSER-randomized controlled trial [RCT] (NCT 02392559) doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para caracterizar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de evolocumab durante 24 semanas para la reducción de C LDL, como complemento de la dieta y el tratamiento hipolipemiente, en aproximadamente 150 sujetos pediátricos de 10 a 17 años de edad con HFHe.

Evolocumab fue superior al placebo ($p < 0,0001$) en la reducción del C LDL en sujetos pediátricos con HFHe. La reducción media (SE) de LS en C LDL desde el inicio en la semana 24 fue del 44,5 % (2,2 %) en el grupo de evolocumab y del 6,2 % (3,1 %) en el grupo de placebo con una diferencia de tratamiento media de LS (IC del 95 %) de 38,3% (31,1, 45,5). Los valores medios (SE) absolutos de C LDL en la semana 24 fueron de 103,9 (5,6) mg/dl en el grupo de evolocumab y de 171,9 (7,9) mg/dl en el grupo de placebo.

En la mejora de otros parámetros lipídicos, incluidas las reducciones en el colesterol de lipoproteínas no de alta densidad (no-HDL-C), apolipoproteína B (ApoB), relación colesterol total/C HDL, colesterol total colesterol y cociente ApoB/apolipoproteína A1 (ApoA1) y aumentos en C HDL y ApoA1, también fue superior al placebo (todos $p < 0,019$).

El segundo estudio HAUSER-open-label extension [OLE] (NCT02624869) multicéntrico, de etiqueta abierta y de un solo brazo, incluyendo 143/150 sujetos con HFHe y 12/13 con HFHo, sujetos pediátricos de 10 a 17 años de edad. El objetivo principal del estudio fue describir la seguridad y tolerabilidad de 80 semanas de evolocumab SC cuando se agrega al tratamiento estándar en pacientes pediátricos de 10 a 17 años.

Sujetos de HFHe

Un total de 150 sujetos HFHe se transfirieron del estudio principal (NCT 02392559); 101 sujetos recibieron evolocumab y 49 sujetos recibieron placebo en el estudio original. Los 150 sujetos recibieron evolocumab en este estudio. En total, 143 (95,3 %) sujetos completaron el tratamiento del estudio.

Sujetos de HFHo

13 sujetos de novo se inscribieron; 1 sujeto no recibió evolocumab y no estaba incluido en el FAS. Todos los sujetos restantes completaron evolocumab (11 [84,6 %]) o suspendieron evolocumab (1 [7,7 %]; a petición del sujeto).

Resultados de eficacia:

Sujetos de HFHe

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los sujetos estudiados presentaron; las variables de C LDL reflexivo absoluto medio (SE) de 184,3 (3,8) mg/dL al inicio y de 120,5 (5,5) mg/dL en la semana 80. Se observaron reducciones en el C LDL reflexivo en la primera evaluación en la semana 12 puntos de tiempo y se mantuvieron durante todo el estudio; reducciones medias (SE) de 44,4% (1,7) en la semana 12, 41,1% (2,1) en la semana 48 y 35,3% (2,5) en la semana 80.

Otros criterios de valoración secundarios de lípidos, incluida la reducción desde el inicio hasta la semana 80 de C-no HDL (media [SE] 32,1% [2,3]), ApoB (25,1% [2,3]), relación colesterol total/C HDL (28,5% [2,0]), y relación ApoB/ApoA1 (30,3% [2,2]), también se mejoraron.

Sujetos de HFHo

En estos sujetos la mediana (Q1, Q3) del C LDL absoluto reflexivo fue de 397,5 mg/dL (342,5, 475,0) al inicio y de 309,0 mg/dL (219,0, 468,0) en la semana 80. Se observaron reducciones en el C LDL reflexivo a la primera evaluación en el punto temporal de la semana 12 y se mantuvo durante todo el estudio; reducciones medianas (Q1, Q3) de 12,2% (-2,6, 32,5) en la semana 12, 14,5% (-3,7, 38,6) en la semana 48 y 14,3% (-3,5, 40,6) en la semana 80. Reducciones casi idénticas desde el inicio en C LDL calculado se observaron en las semanas 12, 24 y 80.

Otros criterios de valoración secundarios de lípidos, incluida la reducción porcentual desde el inicio hasta la semana 80 de la relación con HDL, ApoB y ApoB/ApoA1. Para la relación colesterol total/C HDL, la variabilidad entre sujetos fue grande; se observaron reducciones en la semana 12 (mediana de % de cambio desde el inicio [Q1, Q3]; -6,2 % [-29,1, 12,8]) y la semana 48 (-5,5 % [-28,2, 6,6]), pero no en la semana 80 (3,7 % [-41,2, 7,6]), también se mejoraron.

Resultados de seguridad:

Sujetos de HFHe

Los eventos adversos informados con mayor frecuencia (informados en > 5 % de los sujetos) fueron nasofaringitis (22 [14,7 %]), seguida de dolor de cabeza (14 [9,3 %]), enfermedad similar a la influenza (13 [8,7 %]), gastroenteritis (10 [6,7 %]), infección del tracto respiratorio superior (9 [6,0 %]) y dolor orofaríngeo (9 [6,0 %]). Estos eventos no fueron graves y de gravedad de grado 1 o 2, con la excepción de un evento adverso grave de dolor de cabeza de grado 3. Ninguno de estos eventos condujo a la suspensión de evolocumab. Un total de 12 sujetos HFHe (8,0 %) informaron al menos 1 evento adverso relacionado con el dispositivo. La mayoría de los eventos adversos relacionados con el dispositivo fueron consistentes con las reacciones en el lugar de la inyección.

Se informaron eventos adversos graves emergentes del tratamiento en 4 (2,7 %) sujetos con HFHe.

Sujetos de HFHo

En general, 7 (58,3 %) sujetos experimentaron al menos 1 evento adverso emergente del tratamiento. La mayoría de los eventos adversos que surgieron fueron de grado 1 o 2

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

según CTCAE. 2 sujetos (16,7 %) experimentaron un evento de grado 3; 1 sujeto tuvo un evento grave de aneurisma de fístula arteriovenosa y 1 sujeto tuvo un evento no grave, evento de miositis y un evento grave de apendicitis. El investigador consideró que ninguno de los eventos adversos emergentes del tratamiento de grado 3 estaba relacionado con evolucumab. Ningún sujeto experimentó un evento adverso emergente del tratamiento de grado 4. Todos los eventos adversos emergentes del tratamiento ocurrieron en solo 1 sujeto, excepto la epistaxis, que ocurrió en 2 sujetos (16,7%).

Adicionalmente, se incluye como apoyo los datos finales de eficacia y seguridad a largo plazo de aproximadamente 5 años de duración de 14 sujetos pediátricos con HFHo que participaron en el Estudio 20110271 (TAUSSIG), el interesado propone una actualización de la información para prescribir para añadir nuevos datos clínicos en los pacientes pediátricos con HFHo de 10 años o más.

Por la anterior, la Sala recomienda aprobar la modificación de la indicación como solicita el interesado para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nuevas indicaciones:

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida

Evolucumab (Repatha®) está indicado en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica) como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo:

- en combinación con la dosis máxima tolerada de estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes o,
- solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.

Hipercolesterolemia y dislipidemia mixta

Evolucumab (Repatha®) está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, y en pacientes pediátricos a partir de 10 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, como complemento a la dieta:

- En combinación con una estatina o con una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles objetivo de C LDL con la dosis máxima tolerada de estatina, o bien
- Solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Evolucomab (Repatha®) está indicado en adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento con evolocumab, se deben excluir las causas secundarias de la hiperlipidemia o dislipidemia mixta (p. ej., el síndrome nefrótico y el hipotiroidismo).

Posología

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida en adultos

La dosis recomendada de evolocumab es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes; ambas dosis son clínicamente equivalentes.

Hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica)

Adultos y pacientes pediátricos (a partir de 10 años)

La dosis recomendada de evolocumab es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes; ambas dosis son clínicamente equivalentes.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica en adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años

La dosis inicial recomendada es de 420 mg una vez al mes. Después de 12 semanas de tratamiento, la frecuencia de la administración se puede ajustar al alza a 420 mg cada dos semanas si no se obtiene una respuesta clínicamente significativa. Los pacientes que reciban aféresis pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada dos semanas para que coincida con su calendario de aféresis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve; ver sección para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Repatha en pacientes pediátricos menores de 10 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) o hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo), ni en pacientes pediátricos con otros tipos de hiperlipidemias.

Forma de administración

Vía subcutánea.

Evolocumab se debe administrar mediante inyección subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Se deben alternar las zonas de inyección y descartar aquellas donde la piel presente dolor a la palpación, esté amoratada, enrojecida o dura.

Evolocumab no se debe administrar por vía intravenosa ni intramuscular.

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa prellenada

La dosis de 140 mg se debe administrar utilizando una única jeringa prellenada.

La dosis de 420 mg se debe administrar utilizando tres jeringas prellenadas administradas de forma consecutiva dentro de un intervalo de 30 minutos.

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma prellenada

La dosis de 140 mg se debe administrar utilizando una única pluma prellenada.

La dosis de 420 mg se debe administrar utilizando tres plumas prellenadas administradas de forma consecutiva dentro de un intervalo de 30 minutos.

Repatha está pensado para que el paciente se lo autoadministre después de recibir una formación adecuada. La administración de evolocumab también puede realizarla una persona que haya sido formada para administrar el medicamento.

Para un solo uso.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Insuficiencia hepática

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes con insuficiencia hepática moderada se observó una reducción en la exposición total a evolocumab que puede dar lugar a una disminución del efecto sobre la reducción de los niveles de C LDL. Por lo tanto, en estos pacientes se debe garantizar un estrecho seguimiento.

Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child Pugh) no se han estudiado. Evolocumab se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Caucho natural

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa prellenada

El capuchón de la aguja de la jeringa de vidrio prellenada está fabricado con caucho natural (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas graves.

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma prellenada

El capuchón de la aguja de la pluma prellenada está fabricado con caucho natural (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas graves.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con las dosis recomendadas son nasofaringitis (7,4%), infección del tracto respiratorio superior (4,6%), dolor de espalda (4,4%), artralgia (3,9%), gripe (3,2%) y reacciones en el lugar de la inyección (2,2%). El perfil de seguridad de la población con hipercolesterolemia familiar homocigótica coincidía con el que presentaba la población con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos pivotaes controlados y de notificación espontánea se muestran en la tabla 1, que aparece a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando la siguiente convención: 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1. Reacciones adversas

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gripe	Frecuentes
	Nasofaringitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	Erupción cutánea	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuentes
	Artralgia	Frecuentes
	Mialgia	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de la inyección ¹	Frecuentes
	Enfermedad de tipo gripal	Poco frecuentes

¹ Ver la sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

El perfil de seguridad coincidía entre los sujetos con un valor de C LDL posterior al nivel basal < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) o < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) comparados con los sujetos con un valor más alto de C LDL posterior al nivel basal ($\geq$ 40 mg/dl [1,03 mmol/l]), con una mediana (Q1, Q3) de exposición a Repatha de 84,2 (78,1; 89,8) meses en sujetos que continuaron con la administración de Repatha y 59,8 (52,8; 60,3) meses en sujetos con administración de placebo que se cambiaron a Repatha en un estudio de extensión abierto.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección más frecuentes fueron hematoma, eritema, hemorragia, dolor en el lugar de la inyección e hinchazón.

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Repatha en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y homocigótica. Para evaluar los efectos de Repatha se realizó un ensayo clínico en 158 pacientes pediátricos de entre $\geq$ 10 y < 18 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. No se identificaron nuevos problemas de seguridad y los datos de seguridad en esta población pediátrica fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido del producto en adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Veintiséis pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar homocigótica han sido tratados con Repatha en estudios clínicos realizados con pacientes de entre $\geq$ 10 y < 18 años. No se observó ninguna diferencia en la seguridad entre los pacientes pediátricos y los pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Población de edad avanzada

De los 18.546 pacientes tratados con evolocumab en los estudios clínicos doble ciego, 7.656 (41,3%) tenían $\geq$ 65 años y 1.500 (8,1%) $\geq$ 75 años. En general, no se observaron diferencias en la seguridad ni la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Inmunogenicidad

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En los estudios clínicos, el 0,3% de los pacientes (48 de 17.992 pacientes) tratados con al menos una dosis de evolocumab dieron positivo en el desarrollo de anticuerpos de unión. Los pacientes cuyo suero dio positivo para anticuerpos de unión se analizaron para anticuerpos neutralizantes y ninguno de ellos dio positivo. La presencia de anticuerpos de unión antievolocumab no afectó al perfil farmacocinético, ni a la respuesta clínica o a la seguridad de evolocumab.

No se detectó desarrollo de anticuerpos antievolocumab en ensayos clínicos con pacientes pediátricos tratados con Repatha.

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.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

La interacción farmacocinética entre las estatinas y evolocumab se evaluó en los ensayos clínicos. Se observó un aumento de aproximadamente el 20% en el aclaramiento de evolocumab en pacientes con administración concomitante de estatinas. Este aumento del aclaramiento en cierta medida se debe al aumento por parte de las estatinas de la concentración de Proproteína Convertasa Subtilisina/Kexina Tipo 9 (PCSK9), que no afectó negativamente al efecto farmacodinámico de evolocumab sobre los lípidos. No es necesario ajustar la dosis de estatinas cuando se utilizan en combinación con evolocumab.

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas entre evolocumab y medicamentos hipolipemiantes distintos de las estatinas y la ezetimiba.

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

3.4.2.3 COSENTYX

Expediente : 20082591
Radicado : 20221073831/ 20231107006
Fecha : 24/04/2023
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 150 mg de Secukinumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones (Del Registro):

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Psoriasis en placas

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada o severa en pacientes mayores de 6 años que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antireumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico:

Espondilitis anquilosante (EA)/EspAax con daño radiográfico:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) / EspAax sin daño radiográfico

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación, demostrados mediante elevación de la PCR y RNM, quienes no hayan tenido respuesta al tratamiento con AINEs.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002431 emitido mediante Acta No.14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023002431 emitido mediante Acta No.14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación para el medicamento Cosentyx, principio activo secukinumab.

Los requerimientos realizados en el Auto antes mencionado estuvieron relacionados con allegar información clínica adicional que sustentara las indicaciones de artritis asociada a entesitis y artritis psoriásica juvenil en pacientes entre 2 y 6 años, aclarar que las presentaciones de 75 y 300 mg no se han presentado para su evaluación, por tanto, no se encuentran en normas farmacológica y justificar la recomendación posológica para pacientes adultos con psoriasis en placa (300 mg c/2 semanas versus 300 mg c/4 semanas).

Con respecto al primer requerimiento, el interesado aclara que el estudio CAIN457F2304 es la única información clínica de la que dispone para sustentar las indicaciones de artritis

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

asociada a entesitis y artritis psoriásica juvenil en pacientes entre 2 y 6 años, y que acepta cambiar el grupo etéreo a “mayores de 6 años”, quedando las indicaciones solicitadas así:

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Artritis relacionada con entesitis (ARE)

Cosentyx (secukinumab), está indicado para el tratamiento de la artritis relacionada con entesitis activa en pacientes a partir de 6 años de edad cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente, o no pueden tolerar, el tratamiento convencional.

Artritis psoriásica juvenil (APsJ)

Cosentyx (secukinumab), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica juvenil activa en pacientes a partir de 6 años de edad cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente, o no toleran, el tratamiento convencional.

Con respecto al segundo requerimiento, el interesado aclara que mediante Radicado 20211033495 solicitó modificación de dosificación y grupo etario relacionado con la inclusión de la dosis de 75 mg para pacientes pediátricos y mediante Radicado 20211029040 del 19-Feb-2021 solicitó la aprobación de dos presentaciones comerciales además de la concentración 150 mg/mL: Caja por 1 jeringa precargada con 75mg de Secukinumab en 0.5mL de solución (75 mg/0.5 mL) y Caja por 1 dispositivo autoinyector (pluma precargada UnoReady®) con 300 mg de Secukinumab en 2 mL de Solución (300 mg/2 mL) para que sean incluidas en las normas farmacológicas 13.1.17.N10 y 5.2.0.0.N10.

Con respecto al tercer requerimiento, el interesado aclara que el estudio A2324 exploró la opción del esquema de mantenimiento de 300 mg de secukinumab c/2semanas en aquellos pacientes que no alcanzaban el objetivo terapéutico con el esquema de 300 mg de secukinumab c/4semanas en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada o severa con un peso corporal ≥ 90 kg. Esta mayor eficacia de esquema de mantenimiento de 300 mg de secukinumab c/2semanas también se confirmó de forma independiente mediante predicciones del modelo PK-PASI. Con respecto al perfil de seguridad, este fue similar entre los grupos de 300 mg de secukinumab c/2semanas versus c/4 semanas, no mostró ninguna señal de seguridad nueva y concordó con el perfil toxicológico bien conocido del secukinumab.

Dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los tres requerimientos, la Sala recomienda aprobar la modificación de: indicaciones, dosificación y reacciones adversas para el producto de la referencia así:

Nuevas Indicaciones:

Nuevas Indicaciones:

Psoriasis en placas

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada o severa en pacientes mayores de 6 años que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antireumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico

Espondilitis anquilosante (EA)/EspAax con daño radiográfico

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)/EspAax sin daño radiográfico

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación, demostrados mediante elevación de la PCR y RNM, quienes no hayan tenido respuesta al tratamiento con AINEs.

Hidradenitis supurativa

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inversa) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Artritis relacionada con entesitis (ARE)

Cosentyx (secukinumab), está indicado para el tratamiento de la artritis relacionada con entesitis activa en pacientes a partir de 6 años de edad cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente, o no pueden tolerar, el tratamiento convencional.

Artritis psoriásica juvenil (APsJ)

Cosentyx (secukinumab), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica juvenil activa en pacientes a partir de 6 años de edad cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente, o no toleran, el tratamiento convencional.

Nueva dosificación/grupo etario

Posología

Psoriasis en placas

Pacientes adultos

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional al recibir 300 mg cada 2 semanas.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Pacientes pediátricos

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis recomendada se basa en el peso corporal (Tabla 1) y se administra mediante inyección subcutánea inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento (cada 4 semanas). Cada dosis de 75 mg se administra como una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra como una inyección subcutánea de 150 mg. Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Tabla 1 Dosis recomendada de Cosentyx para la psoriasis en placas en pacientes pediátricos

Peso corporal en el momento de la administración	Dosis recomendada
<25 kg	75 mg
25 a <50 kg	75 mg (*puede aumentarse a 150 mg)
≥50 kg	150 mg (*puede aumentarse a 300 mg)

** Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional con la dosis más alta.*

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg. Para los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, se recomienda la posología y administración para la psoriasis en placas en adultos. En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α , la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial (EspAax)

Espondilitis anquilosante (EA)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg. Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

Administrar con o sin dosis de impregnación. La dosis recomendada es:

-Con dosis de impregnación: 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

-Sin dosis de impregnación: 150 mg por inyección subcutánea cada mes.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para todas las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que una respuesta clínica se alcanza normalmente en las 16 semanas de tratamiento. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en los pacientes que no han mostrado respuesta a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada es de 300 mg de secukinumab por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego 300 mg cada 2 semanas durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Artritis relacionada con entesitis (ARE) y artritis psoriásica juvenil (APJ)

La dosis recomendada se basa en el peso corporal. En los pacientes de <50 kg de peso, la dosis es de 75 mg. En los pacientes de ≥50 kg de peso, la dosis es de 150 mg. Cosentyx se administra por inyección subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego una dosis de mantenimiento mensual (cada 4 semanas). Cada dosis de 75 mg se administra como una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra como una inyección subcutánea de 150 mg.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años con las categorías de AIJ de ARE y APJ.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años con psoriasis en placas.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento para otras indicaciones en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración

Jeringa precargada y pluma precargada

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis. Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx, o bien puede hacerlo un cuidador, después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes. Se

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

debe enseñar a los pacientes o a sus cuidadores a inyectar la dosis completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto. Para los pacientes que reciban la dosis de 75 mg, debe utilizarse la jeringa precargada de 75 mg/0,5 ml.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Más de 20 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 34 908 años-paciente.

De estos pacientes, más de 14 000 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas

Pacientes adultos

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690 pacientes, la de 300 mg y 694 pacientes, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (casi siempre nasofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 2) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tala 2 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis ¹

Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones del tracto respiratorio superior	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes oral	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis oral	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Enfermedad inflamatoria intestinal (incluidas enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) ³	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente
Eccema dishidrótico ³	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente

1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas.

2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.

3) RA agregada a partir de los informes posteriores a la comercialización. La frecuencia se determina en función de los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas.

Pacientes pediátricos

Se ha evaluado la seguridad de Cosentyx en dos estudios de fase III en pacientes pediátricos con psoriasis en placas. El primero se trató de un estudio con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, en el que participaron 162 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas severa. El segundo fue un estudio sin enmascaramiento, en el que participaron 84 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas moderada o severa. El perfil toxicológico notificado en estos estudios concordó con el perfil toxicológico informado en los pacientes adultos con psoriasis en placas.

La seguridad de Cosentyx también se evaluó en un estudio de fase III en 86 pacientes pediátricos de entre 2 y menos de 18 años con las categorías ARE y APJ de la AIJ. El perfil toxicológico notificado en este estudio concordó con el perfil toxicológico informado en los pacientes adultos.

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 3 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Infecciones e infestaciones
Candidiasis mucocutánea

Pacientes adultos

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694, el placebo durante un período de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el período completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Debido a la naturaleza de las lesiones, los pacientes con hidradenitis supurativa son más susceptibles a padecer infecciones. En el período comparativo con placebo de los estudios clínicos de la hidradenitis supurativa (un total de 721 pacientes tratados con secukinumab y 363 pacientes tratados con placebo durante un máximo de 16 semanas), hubo un mayor número de infecciones que el observado en los estudios de la psoriasis.

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(un 30,7% de los pacientes tratados con secukinumab frente a un 31,7% de los tratados con placebo). La mayoría de estas infecciones no fueron graves, fueron de intensidad leve o moderada y no requirieron la interrupción o suspensión del tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Inmunogenia

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) y la hidradenitis supurativa, menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumabicos a lo largo del período de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumabicos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones adversas en la artritis psoriásica

Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) Cosentyx se estudió en tres ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3.

También se estudió Cosentyx en un ensayo comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con Cosentyx y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años-paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas en la hidradenitis supurativa

El uso de Cosentyx para la hidradenitis supurativa se estudió en dos ensayos comparativos con placebo en los que participaron 1084 pacientes (721 pacientes tratados con Cosentyx y 363 con placebo), con una exposición total en el estudio de 825

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

añospaciente (mediana de la duración de la exposición para los pacientes tratados con secukinumab: 307 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con HS que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas adicionales solicitadas por la Autoridad Regulatoria Colombiana – INVIMA¹:

otitis externa (frecuencia: infrecuente), infecciones del tracto respiratorio inferior (frecuencia: infrecuente), reacciones anafilácticas (frecuencia: rara), cefalea (frecuencia: frecuente), náusea (frecuencia: frecuente), dermatitis exfoliativa² (frecuencia: rara), fatiga (frecuencia: frecuente).

¹La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$) y de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Frecuencia proporcionada basada en estudios clínicos controlados con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas, artritis psoriásica, EA y EspAax-nr expuestos a 300 mg, 150 mg, 75 mg o placebo hasta 12 semanas (psoriasis) o 16 semanas (artritis psoriásica, EA y EspAax-nr) duración del tratamiento.

²Se informaron casos en pacientes con diagnóstico de psoriasis

INTERACCIONES

Las vacunas elaboradas con microbios vivos no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En un estudio realizado en pacientes adultos con psoriasis en placas no se observó interacción alguna entre el secukinumab y el midazolam (sustrato de la CYP3A4).

Cosentyx se ha coadministrado con metotrexato (MTX) y/o con corticoesteroides en estudios sobre artritis (incluidas la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial) sin que se observaran interacciones.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Cosentyx en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal. Como los estudios de reproducción animal no siempre permiten predecir la respuesta humana, Cosentyx debe administrarse durante el embarazo solamente cuando los beneficios esperados justifiquen claramente los posibles riesgos.

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embrionofetal efectuado en macacos de Java no se apreció toxicidad materna, embriotoxicidad ni teratogenia cuando el secukinumab se administró durante la organogénesis y hacia el final de la gestación.

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tampoco se han observado efectos indeseados con un anticuerpo murino contra la IL-17A murina en los estudios de desarrollo prenatal y posnatal del ratón. La dosis que se usó en este estudio fue muy alta y superior a la dosis eficaz máxima en cuanto a inhibición y actividad de la IL-17A.

Lactancia

No se sabe si el secukinumab pasa a la leche materna humana. Dado que las inmunoglobulinas pasan a la leche materna humana, debe tenerse cautela cuando se administre Cosentyx a mujeres en período de lactancia.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Infertilidad

No hay recomendaciones especiales para las mujeres con capacidad de procrear.

No se ha evaluado el efecto de Cosentyx sobre la fecundidad humana. Tampoco se han observado efectos indeseados con un anticuerpo murino contra la IL-17A murina en los estudios de fecundidad y desarrollo embrionario temprano del ratón. La dosis que se usó en este estudio fue muy alta y superior a la dosis eficaz máxima en cuanto a inhibición y actividad de la IL-17A.

SOBREDOSIS

No se han notificado casos de sobredosis en los estudios clínicos.

En dichos estudios se han administrado dosis de hasta 30 mg/kg (es decir, de aproximadamente 2000 a 3000 mg) por vía intravenosa sin que se observaran signos de toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente por si aparecen signos o síntomas de toxicidad e instaurar inmediatamente un tratamiento sintomático adecuado.

Normas Farmacológicas:

5.2.0.0.N10 y 13.1.16.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
L04AC10	SECUKINUMAB	SOLUCIÓN INYECTABLE	75 mg / 0,5 mL (jeringa prellenada)
L04AC10	SECUKINUMAB	SOLUCIÓN INYECTABLE	300 mg / 2 mL (jeringa prellenada)

La Sala recomienda eliminar la Norma Farmacológica 13.1.17.N10, dado que el principio activo ya se encuentra incluido en la Norma Farmacológica 13.1.16.0.N10, que para el caso aplica igual (mismo capítulo 13).

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

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 AVONEX® INTERFERON BETA-1A JERINGA PRELLENADA

Expediente : 19977936
Radicado : 20231118024
Fecha : 05/05/2023
Interesado : BIIB COLOMBIA S.A.S

Composición: Contiene interferón beta-1a (30 microgramos/0,5 mL).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

El Interferón beta-1A está indicado en el tratamiento de formas remitentes/recurrentes (RR) de esclerosis múltiple para reducir la progresión de la incapacidad física y disminuir la frecuencia de exacerbaciones clínicas.

El Interferón beta-1A está indicado también para el tratamiento de pacientes que han experimentado un primer episodio clínico y que tienen hallazgos de IRM consistentes con esclerosis múltiple con el objeto de prolongar el tiempo para desarrollar una segunda exacerbación. La seguridad y la eficacia en los pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva no se han evaluado.

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 contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto para paciente presentación PEN Versión 5 de Feb2023 allegado mediante radicado 20231118024
- Inserto para paciente presentación jeringa prellenada Versión 5 de Feb2023 allegado mediante radicado 20231118024
- IPP Versión 5 de Feb2023 allegado mediante radicado 20231118024

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20231118024, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la aprobación de las modificaciones de dosificación/grupo etario, contraindicaciones, precauciones y advertencias, asimismo aprobación de inserto para paciente presentación PEN Versión 5 de Feb2023, inserto para paciente presentación jeringa prellenada Versión 5 de Feb2023 e información para prescribir Versión 5 de Feb2023, para el producto AVONEX® INTERFERON BETA-1A jeringa prellenada. Allega como soporte el siguiente estudio:

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La duración máxima planificada de la Parte I del estudio para un participante individual fue de aproximadamente 106 semanas: un período de selección de hasta 6 semanas, un período de tratamiento de 96 semanas y un período de seguimiento de seguridad de aproximadamente 4 semanas (para los participantes que no continuaron con la Parte 2).

En general, 143 de 150 participantes (95 %) experimentaron al menos 1 TEAE durante el estudio (Avonex: 69 participantes, 96 %; Tecfidera: 74 participantes, 95 %). La mayoría de los participantes que experimentaron TEAE tuvieron eventos evaluados como de gravedad leve o moderada.

Un total de 126 participantes (84 %) tuvieron un TEAE considerado relacionado con el tratamiento del estudio por los investigadores (Avonex: 59 participantes, 82 %; Tecfidera: 67 participantes, 86 %). Los TEAE relacionados con el tratamiento más frecuentes en general fueron enfermedad similar a la gripe (24 %), enrojecimiento (20 %), dolor abdominal y dolor de cabeza (15 % cada uno), pirexia (10 %) y dolor abdominal superior (8 %). De estos, la enfermedad similar a la gripe (informada solo en el grupo de Avonex), el dolor de cabeza y la pirexia se informaron en un porcentaje mayor de participantes en el grupo de Avonex que en el grupo de Tecfidera. Se informó enrojecimiento (informado solo en el grupo Tecfidera), dolor abdominal y dolor abdominal superior (informado solo en el grupo Tecfidera) en un porcentaje mayor de participantes en el grupo Tecfidera que en el grupo Avonex.

No se observaron nuevas señales de seguridad y el perfil de seguridad en la población pediátrica fue similar al de la población adulta. La mayoría de los participantes continúan en la Parte 2 y las observaciones de eficacia y seguridad a más largo plazo obtenidas allí permitirán obtener información adicional.

Analizada la información anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Nueva Modificación de dosificación / grupo etario

Población pediátrica

Los datos limitados procedentes de la literatura médica, de los ensayos clínicos y de la experiencia Post comercialización indican que el perfil de seguridad en niños y adolescentes de 10 a menores de 18 años de edad que reciben AVONEX® 30 mcg por vía intramuscular una vez a la semana es consistente con el observado en adultos.

La información de seguridad obtenida del uso de AVONEX® como un grupo comparador activo en un ensayo abierto, aleatorizado y de 96 semanas de duración en pacientes pediátricos con esclerosis múltiple remitente recidivante de 10 a menores de 18 años de edad (con solo un 10% de la población total del estudio menor de 13 años) muestra que en el grupo de AVONEX® (n=72), los siguientes acontecimientos adversos que son frecuentes en la población adulta se notificaron como muy frecuentes en la población pediátrica: Mialgia, dolor en una extremidad, fatiga y artralgia.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nueva Modificación de contraindicaciones

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante o a cualquiera de los demás componentes de la formulación
- Menores de 10 años
- Pacientes con depresión severa activa y/o ideación suicida

Nueva Modificación de precauciones y advertencias

Se debe administrar AVONEX® con precaución a pacientes con:

- Antecedentes depresivos anteriores o activos
 - Epilepsia
 - Insuficiencia renal o hepática grave y en aquellos con mielosupresión grave
 - Síndrome nefrótico
 - Microangiopatía trombótica
 - Trastornos hepáticos
 - Enfermedades cardíacas
 - Alteraciones en los resultados de laboratorio
-
- Trastornos depresivos previos o actuales, en particular si tuvo ideación suicida (ver la sección Contraindicaciones). La depresión y la ideación suicida ocurren con mayor frecuencia en la población con EM y en asociación con el uso del interferón. Los pacientes deben informar de inmediato a su médico cualquier síntoma de depresión y/o idea suicida. Los pacientes que muestren depresión durante el tratamiento con AVONEX® deben ser vigilados estrechamente y tratados adecuadamente. Considere suspender AVONEX® (ver las secciones de Contraindicaciones y Reacciones adversas).
 - Epilepsia y en pacientes en tratamiento con antiepilépticos, particularmente si no está adecuadamente controlado (ver las secciones de Reacciones adversas e Interacciones medicamentosas y de otro género).
 - Insuficiencia renal, insuficiencia hepática grave, mielosupresión severa.
 - Síndrome nefrótico. Se han reportado casos de síndrome nefrótico con diferentes grados de nefropatía, incluyendo glomerulonefritis focal y segmental, enfermedad de cambios mínimos, glomerulonefritis membrano-proliferativa y glomerulonefritis membranosa durante el tratamiento con productos de interferón beta. Los eventos se reportaron en diferentes momentos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con el interferón beta. Se recomienda la monitorización periódica de los signos y síntomas temprano, por ejemplo, edema, proteinuria y alteración de la función renal, especialmente en los pacientes con alto riesgo de enfermedad renal. Se requiere el tratamiento inmediato

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

del síndrome nefrótico y se debe considerar la discontinuación del tratamiento con AVONEX®.

- **Microangiopatía trombótica (MAT).** Se han reportado casos de microangiopatía trombótica manifestadas como púrpura trombocitopéptica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluyendo casos fatales, con el uso de interferón beta. Los se reportaron en diferentes momentos durante el tratamiento y puede ocurrir varias semanas o años después de iniciado el tratamiento con el interferón beta. Las manifestaciones clínicas tempranas incluyen trombocitopenia, hipertensión de inicio nuevo, fiebre, síntomas del sistema nervioso (por ejemplo, confusión, paresis) y alteración de la función renal. Los hallazgos de laboratorio que sugieren MAT incluyen disminución de la cuenta plaquetaria, aumento de la deshidrogenasa láctica (DHL) sérica debido a hemólisis y a esquistocitos (fragmentación eritrocitaria). En el frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica, se recomienda la realización de conteo de plaquetas, concentración de deshidrogenasa láctica sérica, esquistocitos (fragmentación eritrocitaria) en un frotis de sangre y de la función renal. Si se diagnostica microangiopatía trombótica, se requerirá de un tratamiento inmediato (que puede considerar la exanguíneo transfusión). Se recomienda la discontinuación inmediata de AVONEX®.
- **Durante la postcomercialización, se registraron casos de lesión hepática con elevación de enzimas hepáticas, hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática, en pacientes en tratamiento con interferón beta (ver la sección de Reacciones secundarias y adversas).** En algunos casos, estas reacciones ocurrieron en presencia a otros medicamentos asociados a daño hepático. El potencial de los efectos aditivos hepatotóxico de múltiples medicamentos u otros agentes hepatotóxicos (por ejemplo, alcohol) no ha sido determinado. Vigile los signos de daño hepático, y debe tenerse precaución cuando se utilice junto a otros medicamentos asociados a daño hepático
- **Se debe vigilar estrechamente aquellos pacientes con enfermedades cardíacas tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o por el empeoramiento de su estado clínico durante el tratamiento con AVONEX®.** Los síntomas pseudogripales que se presentan con el tratamiento con AVONEX® pueden resultar estresantes para los pacientes con una enfermedad cardíaca subyacente.
- **El uso de interferones se ha asociado a alteraciones en los resultados de laboratorio.** Por lo tanto, se recomienda realizar cuenta leucocitario completo con diferencial, cuenta plaquetaria y química sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática durante el tratamiento con AVONEX®. Monitorice estrechamente a los pacientes con mielosupresión con cuenta hematológica completa, diferencial y plaquetas.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra a AVONEX® (anticuerpos neutralizantes), los cuales se asocian con una disminución de los efectos biológicos de AVONEX® in vitro e in vivo y, potencialmente, pueden disminuir la eficacia clínica. Se calcula que la formación de anticuerpos neutralizantes alcanza una meseta después de 12 meses de tratamiento. Se calcula que 5 al 8% de los pacientes tratados hasta 2 años con AVONEX® desarrollarán anticuerpos neutralizantes.
- El uso de pruebas diferentes para detectar anticuerpos séricos a interferones limita la capacidad para comparar la antigenicidad entre diferentes productos

Durante la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de necrosis en el lugar de la inyección (ver sección 9. Reacciones Adversas).

Para minimizar el riesgo de reacciones en el lugar de inyección, se debe aconsejar a los pacientes que utilicen una técnica de inyección aséptica y que roten los puntos de inyección con cada dosis.

Se debe revisar periódicamente el procedimiento de autoadministración por parte del paciente, especialmente si se han producido reacciones en el lugar de inyección. Si el paciente presenta alguna fisura en la piel, que pueda ir acompañada de inflamación o drenaje de líquido en el lugar de inyección, se debe aconsejar al paciente que consulte a su médico. La decisión de interrumpir el tratamiento después de aparecer necrosis en un único lugar depende de la magnitud de la necrosis. Para los pacientes que continúen el tratamiento con AVONEX® después de que se haya producido una necrosis en el lugar de inyección, se debe evitar la administración de AVONEX®

Efectos en la capacidad para conducir y operar maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos de AVONEX® sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinarias. Las reacciones adversas relacionadas al sistema nervioso central pueden tener una influencia menor sobre la capacidad de manejar u operar maquinaria en pacientes susceptibles (ver la sección de Reacciones secundarias y adversas).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar Inserto para paciente presentación PEN Versión 5 de Feb2023, el inserto para paciente presentación jeringa prellenada Versión 5 de Feb2023 y la información para prescribir Versión 5 de Feb2023 allegado mediante Radicado 20231118024.

3.5.2 PERGOVERIS® 150 UI/75 UI

Expediente : 20013332
Radicado : 20231129087
Fecha : 16/05/2023
Interesado : MERCK S.A.

Composición:

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Un mL de solución reconstituida contiene 150 UI de folitropina alfa (r-hFSH) y 75 UI de lutropina alfa (r-hLH).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Pergoveris® está indicado en mujeres con déficit de LH y FSH para la estimulación del desarrollo folicular.

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 precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS 5.0 – GRA2020-975-LABEL 28 OCT 2021 - CO Rev abril 2023 allegado mediante radicado 20231129087

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231129087 se presenta solicitud de modificaciones de dosificación/grupo etario, precauciones o advertencias, interacciones, asimismo aprobación de insertos Versión CCDS 5.0 – GRA2020-975-LABEL 28 OCT 2021 - CO Rev abril 2023 para Folitropina alfa (r-hFSH) 150 UI (equivale a 11 microgramos) más Lutropina alfa (r-hLH) 75 UI (Pergoveris®) por mL polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, en la indicación: “...en mujeres con déficit de LH y FSH para la estimulación del desarrollo folicular”.

Una vez revisada la documentación allegada por el interesado, la sala encuentra que se las modificaciones solicitadas consisten en cambios editoriales y actualización de información. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva Modificación de dosificación / grupo etario

El tratamiento con Pergoveris® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Pergoveris® debe administrarse por vía subcutánea.

El polvo debe reconstituirse inmediatamente antes de su uso, con el solvente suministrado. Se debe alternar diariamente el sitio de inyección.

Pergoveris® es para uso único e inmediato después de la primera apertura y reconstitución

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En mujeres con deficiencia de LH y FSH, el objetivo de la terapia con Pergoveris® es promover el desarrollo folicular seguido de la maduración final, tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

Pergoveris® debe ser administrado en ciclos de inyecciones diarias. Si estas pacientes son amenorreicas y tienen baja secreción de estrógeno endógeno, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

Se recomienda comenzar el tratamiento de pergoveris® con una dosis de 150 UI (r-hFSH)/75 UI (r-hLH) al día. La respuesta folicular puede ser insatisfactoria, si se administra menos de la dosis diaria recomendada de Pergoveris®, ya que la cantidad de lutropina alfa puede ser insuficiente.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, evaluado por medio de una ecografía mediante el tamaño folicular y la respuesta estrogénica.

Se ha demostrado en ensayos clínicos que la lutropina alfa en combinación con folitropina alfa, aumentan la sensibilidad ovárica a las gonadotropinas. Si se considera apropiado un aumento de la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería ser preferiblemente a intervalos de 7-14 días y preferiblemente con incrementos de 37.5- 75 UI, utilizando una preparación de folitropina alfa autorizada. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado de hasta 5 semanas.

Cuando se obtenga una respuesta óptima, se debe administrar una sola inyección de 250 mcg de coriogonadotropina alfa (r-hCG) o de 5,000 UI a 10,000 UI de hCG, estas deben ser administradas entre 24-48 horas después de la última inyección de Pergoveris®. Se le recomienda al paciente que realice el coito en el día de, y al día siguiente de la administración de r-hCG. Alternativamente, se puede realizar inseminación intrauterina (IUI) u otro procedimiento de reproducción asistida médicamente, con base en el criterio del médico sobre el caso clínico.

Se puede considerar el apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias después de la ovulación con actividad luteotrófica (LH/hCG), pueden dar lugar a un fallo prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. Debe reiniciarse el tratamiento en el ciclo siguiente con una dosis de FSH menor que la del ciclo anterior.

Nueva Modificación de precauciones y advertencias

Pergoveris® contiene sustancias potentes de gonadotropina capaces de causar reacciones adversas de leves a graves, y solo debe ser utilizado por médicos que están muy familiarizados con los problemas de infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con Gonadotropinas requiere un compromiso de tiempo por parte de los médicos y profesionales de la salud, así como la disponibilidad de instalaciones adecuadas de control. El uso seguro y eficaz de Pergoveris® en las mujeres, requiere el control regular de la respuesta ovárica, por medio de ultrasonido, por si solo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol en suero.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Entre pacientes, puede haber un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH/LH; una respuesta baja a FSH/LH en algunas pacientes y una respuesta más exagerada en otras. Se debe administrar, la dosis efectiva más baja relacionada al objetivo del tratamiento.

La autoadministración de Pergoveris® debe realizarse únicamente por aquellos pacientes que estén bien motivados, debidamente capacitados y que tengan acceso a asesoramiento de expertos.

La primera inyección de Pergoveris® debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Pergoveris® contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, que esta esencialmente “exento de sodio”.

Porfiria

En pacientes con porfiria o antecedentes familiares de porfiria, deben controlarse minuciosamente durante el tratamiento con Pergoveris®. El tratamiento puede interrumpirse si hay un deterioro de la enfermedad o a la primera presentación de dicha condición.

Tratamiento en Mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, debe evaluarse apropiadamente, la infertilidad de la pareja según corresponda. Se recomienda que Pergoveris® no se utilice en condiciones en las que no se puede esperar una respuesta eficaz, como insuficiencia ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibroides del útero que por lo general se consideran incompatibles con el embarazo. En particular, las pacientes deben ser evaluadas para descartar la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y el tratamiento específico debe ser administrado.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

Un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada es un cierto grado de aumento inusual o exagerado del tamaño de los ovarios. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y se revierte sin tratamiento.

A diferencia del aumento inusual o exagerado del tamaño de los ovarios sin complicaciones, OHSS es una condición que puede manifestarse en diferentes grados crecientes de gravedad. Incluye aumento inusual o exagerado de los ovarios pronunciada, un aumento de los esteroides sexuales en suero, y un aumento en la permeabilidad vascular, que puede resultar en una acumulación de fluidos en el peritoneo, pleural y raramente en las cavidades pericárdicas.

Manifestaciones leves de OHSS incluyen; dolor abdominal, malestar y distensión abdominal, y el aumento inusual o exagerado de los ovarios. OHSS moderado, puede adicionalmente presentar náuseas, vómitos, evidencia de ascitis evaluado por ultrasonido y claramente el aumento inusual o exagerado de los ovarios.

El OHSS grave, incluye, además, síntomas como un aumento inusual o exagerado del tamaño de los ovarios, un aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

revelar signos como hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio de los electrolitos, hemoperitoneo, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, o dificultad respiratoria aguda. Muy raramente, puede complicarse el OHSS grave, debido a una torsión de los ovarios o eventos tromboembólicos, como embolia pulmonar, accidente isquémico o infarto del miocardio.

Factores de riesgo independientes que pueden aumentar la posibilidad de desarrollar OHSS incluyen: temprana edad, cuerpo de masa delgada, síndrome de ovarios poliquístico, aumento de dosis de gonadotropinas exógenas, altos niveles de estradiol absoluto o niveles de estradiol en suero en rápido aumento y episodios previos de OHSS, un gran número de folículos ováricos en desarrollo y un gran número de ovocitos recuperados durante los ciclos de ART.

La adherencia a la dosis y régimen de administración recomendados de Pergoveris® y FSH pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. El seguimiento de los ciclos de estimulación por medio de ecografías, así como mediciones de estradiol son recomendados para identificar tempranamente factores de riesgo.

Hay evidencia que sugiere que la hCG desempeña un rol clave en la activación de OHSS y que el síndrome pueda ser más grave y más prolongado si se produce el embarazo.

Por lo tanto, si se presentan síntomas de hiperestimulación ovárica, se recomienda que la hCG se suspenda y se le aconseja al paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días. Como OHSS puede progresar rápidamente (dentro de las 24 horas) o durante varios días, para convertirse en un cuadro clínico grave, los pacientes deben ser seguidos durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

El OHSS leve a moderado suele resolverse espontáneamente. Si se produce un OHSS grave, se recomienda suspender el tratamiento con gonadotropinas si aún está en curso y que la paciente sea hospitalizada y se inicie la terapia adecuada.

Embarazo Múltiple

En pacientes sometidas a la inducción de la ovulación, **la incidencia de embarazos múltiples aumenta, en comparación con la concepción natural. La mayoría de los casos, las concepciones múltiples resultan en gemelos. Los embarazos múltiples, especialmente de alto orden, conllevan un riesgo aumentado de resultados adversos maternos y perinatales.**

Para minimizar el riesgo de embarazo de mayor orden, se recomienda monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica.

En pacientes bajo procedimientos de ART, el riesgo de embarazos múltiples se relaciona principalmente con el número de embriones reemplazados, su calidad y la edad del paciente. Se les debe informar a las pacientes, del posible riesgo de nacimientos múltiples, antes de iniciar el tratamiento. Se debe tomar en cuenta la interrupción del tratamiento, cuando se asume el riesgo de embarazos múltiples.

Pérdida de Embarazo

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La incidencia de la pérdida del embarazo por aborto o aborto espontáneo es mayor en pacientes sometidas a estimulación folicular para inducir la ovulación, que en comparación con la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica tienen riesgo de un embarazo ectópico, ya sea que el embarazo ocurra por concepción espontánea o con tratamientos de fertilidad. Se reportó que la prevalencia de un embarazo ectópico después de ART es mayor que en la población en general.

Neoplasmas del Sistema Reprodutor

Ha habido casos de neoplasmas, tanto benignos como malignos, de los ovarios y otros del sistema reproductor, en mujeres que se han sometido a múltiples tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

Anomalías congénitas

La prevalencia de anomalías congénitas después de ART puede ser ligeramente superior a la concepción espontánea. Aunque no es claro si está relacionado a factores inherentes a la infertilidad de la pareja o los procedimientos de ART. Con base a los datos generados durante los ensayos clínicos y datos posteriores a la comercialización, no hay evidencia de que el uso de gonadotropina aumente el riesgo de anomalías congénitas en los descendientes de los pacientes que reciban tratamientos de infertilidad.

Eventos tromboembólicos

En las mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo de eventos tromboembólicos generalmente conocidos, como antecedentes familiares o personales, el tratamiento con gonadotropina puede aumentar aún más el riesgo de empeoramiento o aparición de este tipo de eventos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropina deben sopesar los riesgos. Sin embargo, cabe señalar que el embarazo en sí, así como también el OHSS, conllevan un riesgo de eventos tromboembólicos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, eficacia y farmacocinética de Pergoveris® en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Nueva Modificación de interacciones

No se debe administrar Pergoveris® en combinación con otros productos farmacéuticos, en la misma inyección, excepto con folitropina alfa, para la cual se ha demostrado, en estudios, que la coadministración no altera significativamente la actividad, estabilidad, farmacocinética, ni propiedades de farmacodinamia de las sustancias activas.

No se informó de ninguna otra interacción farmacológica clínicamente significativa durante la terapia con Pergoveris®

Acta No. 22 de 2024 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CCDS 5.0 – GRA2020-975-LABEL 28 OCT 2021 - CO Rev abril 2023 allegado mediante Radicado 20231129087.

3.9. UNIRS

3.9.1. CISPLATINO

Radicado : 20231254078

Fecha : 27/09/2023

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

Solicitud: Mediante radicado No. 202324001930911 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 Cisplatino, forma farmacéutica: Solución inyectable, Soluciones y Concentración: 0,5 mg/ml - (10 mg/ 20 ml, 50 mg/100 ml) 1 mg/ml - (50 mg/50 ml, 10 mg/10 ml):

- Indicaciones:

Cáncer de testículos avanzado o con metástasis o cáncer de ovario avanzado o con metástasis o carcinoma de vejiga avanzado o con metástasis o carcinoma escamoso de cabeza y cuello avanzado o con metástasis o carcinoma de pulmón no microcítico avanzado o con metástasis o carcinoma de pulmón microcítico avanzado o con metástasis o carcinoma de cuello uterino en combinación con otros antineoplásicos o con radioterapia en monoterapia o terapia combinada.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el Radicado 20231254078 correspondiente al principio activo Cisplatino, forma farmacéutica solución inyectable en concentración: 0,5 mg/ml - (10 mg/ 20 ml, 50 mg/100 ml) 1 mg/ml - (50 mg/50 ml, 10 mg/10 ml); la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita la inclusión de la indicación *“Para pacientes con diagnóstico de tumor de células de la granulosa del ovario con resección incompleta en estadios II-IV o cáncer recurrente sometido a reducción quirúrgica, confirmados histológicamente o pacientes con tumor recurrente del estroma ovárico resecado de forma incompleta en cirugía”* en el Listado de Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS).

Como soporte científico, el interesado presenta información para prescribir de algunas agencias reguladoras de medicamentos de referencia, vínculos web sobre uso de cisplatino, resumen de análisis sobre la utilidad de cisplatino como parte del régimen BEP en el tratamiento de tumores de células de la granulosa de ovario y recomendaciones de uso publicadas en algunas guías de manejo clínico.

Como soporte clínico relaciona los estudios de Homesley y Col (1998) y Pautier y Col (2008). El primero, fue un estudio fase II, abierto, no controlado, evaluó la eficacia y seguridad de la quimioterapia combinada de bleomicina 20 U/m² (máximo 30 U/dosis) semanal por 9 semanas, debido a dos muertes se redujo la exposición total de bleomicina hasta 120 unidades, quedando con un esquema de 20 U/m² desde el día 1, c/3 semanas por 4 ciclos, sin mortalidad; etopósido 75 mg/m²/día/ 5 días/cada 3 semanas/4 ciclos y

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cisplatino 20 mg/m² iv/día/ 5 días/cada 3 sem/ 4 ciclos (régimen BEP) en pacientes con tumores de células granulosas de ovario y otras malignidades estromales, con resecciones incompletas de tumores en estadio II a IV o cáncer recurrente después de cirugía. Participaron 75 mujeres que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, 18 se excluyeron por distintas razones; las restantes 57 pacientes fueron expuestas a la quimioterapia BEP. El 51% de las pacientes tuvo seguimiento de más de 3 años. El desenlace primario fue la frecuencia de resultados negativos en segunda cirugía de revisión; al final se evaluaron 38 pacientes, de las cuales 18 fueron sometidas a segunda cirugía, 2 con enfermedad progresiva y 18 con enfermedad medible sin respuesta clínica completa. El 37% (14/38) de las pacientes que le hicieron cirugía de segunda revisión los resultados fueron negativos, lo cual fue considerado como enfermedad “no activa” acorde con la regla de decisión establecida se concluyó que el régimen fue activo. A 17 no le realizaron cirugía de segunda revisión, debido a que no tuvieron evidencia de enfermedad clínicamente activa después de completar la terapia. De las 16 pacientes que ingresaron con cirugía primaria, 7 con enfermedad residual tumoral y 9 con solo citología positiva, 12 permanecieron vivas y 11 con enfermedad libre de progresión. De las pacientes que ingresaron con enfermedad recurrente, 51% (21/41) permanecieron libre de progresión, el 78% (32/41) permanecieron vivas al final del seguimiento. Se presentaron 9 muertes, 6 atribuida a la enfermedad, 1 a bleomicina, 1 a la terapia en general y 1 de causa desconocida. La toxicidad más común fue granulocitopenia grado 3: 19% (11/57), grado 4: 60% (34/57), mielotoxicidad grado 4: 61% (35/57), toxicidad gastrointestinal grado 4: 14%.

El estudio de PAUTIER, investigó la actividad y toxicidad de los regímenes BEP en los tumores de células de la granulosa ovárica (TCGO) metastásico en 20 pacientes con TCGO inicial (5 pacientes) o recurrente (15 pacientes); régimen BEP: Bleomicinas: 30 UI IV o IM los días 1, 8 y 15; Etopósido: 100 mg/m²/día los días 1-5; y Cisplatino: 20 mg/m²/día los días 1-5. Después de un seguimiento medio de 45 meses (intervalo: 3-112) se encontró que la tasa de respuesta global fue del 90% (9 respuestas clínicas completas [RC], 9 respuestas clínicas parciales) con una mediana de duración de 24 meses (rango: 4-77). La laparotomía de segunda exploración fue realizada en 11 pacientes, con evidencia de RC patológica en 7 casos y enfermedad microscópica en 1 caso; 7 pacientes permanecieron libres de enfermedad (a los 4-84 meses); 11 pacientes recayeron (mediana: 24 meses, rango: 13-58), 12 pacientes siguieron vivos y 9 pacientes sin enfermedad (2 pacientes en segunda RC). A los 4 años, la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos fueron del 58% y el 30% respectivamente. La toxicidad fue evaluable en 19 pacientes (48 ciclos). Se produjo neutropenia de grado 4 en el 15% de los ciclos y neutropenia febril en 4 pacientes, 5 pacientes experimentaron toxicidad pulmonar por bleomicina.

Una vez analizada la información clínica aportada y argumentos del interesado, la Sala considera que la evidencia clínica tiene alto riesgo de sesgo debido a la metodología no controlada y poca casuística; sin embargo, los resultados muestran algunos datos con altos porcentajes de mejoría en desenlaces subrogados como tasa de respuesta completa, necesidad de segunda cirugía, que orientan a un posible beneficio de la quimioterapia combinada. De igual forma, se observa altos porcentajes de eventos adversos moderados a graves tipo granulocitopenia, mielotoxicidad, neutropenia y algunas muertes.

Por lo anterior y de acuerdo con el Artículo 96 de la Resolución 1885 de 2018, la Sala considera que la información disponible sugiere un balance beneficio-riesgo favorable, sin

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

embargo no se cuenta con evidencia científica suficiente para dar certeza sobre su eficacia o efectividad, pero constituye la única alternativa terapéutica disponible para los pacientes según lo recomendado en guías de práctica clínica y expertos reconocidos, por lo cual, la Sala recomienda incluir a cisplatino como parte del régimen BEP en la indicación *“Para pacientes con diagnóstico de tumor de células de la granulosa del ovario con resección incompleta en estadios II-IV o cáncer recurrente sometido a reducción quirúrgica, confirmados histológicamente o pacientes con tumor recurrente del estroma ovárico resecado de forma incompleta en cirugía”*, en el Listado de Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS), con la siguiente información:

Indicaciones:

Para pacientes con diagnóstico de tumor de células de la granulosa del ovario con resección incompleta en estadios II-IV o cáncer recurrente sometido a reducción quirúrgica, confirmados histológicamente o pacientes con tumor recurrente del estroma ovárico resecado de forma incompleta en cirugía.

Dosificación y grupo etario:

Dosificación según estudios:

El régimen BEP consistió en:

- Bleomicina 30 Unidades Internacionales día los días 1, 8 y 15
- Etopósido 100 mg/m²/día los días 1 a 5
- Cisplatino 20 mg/m²/día los días 1 a 5.

por vía intravenosa o intramural, Se administró el régimen BEP cada 3 semanas durante cuatro cursos.

Grupo etario:

Existen dos subtipos: el juvenil y el adulto.

El subtipo adulto, es el más frecuente y representa el 95% de los casos, con una edad comprendida entre 50 y 54 años.

El subtipo juvenil (5%) debuta antes de la pubertad típicamente en mujeres menores de 30 años y tiene un alto grado de proliferación, pero menor riesgo de recurrencia que en el adulto y se presenta en niñas prepúber y mujeres menores de 30 años que pueden mostrar una pseudopubertad precoz.

los tumores de células de la granulosa constituyen hasta 8% de las neoplasias malignas de ovario que surgen más comúnmente en mujeres mayores de 50 años

El régimen de uso propuesto es para paciente con diagnóstico de tumor de células de la granulosa del ovario con resección incompleta en estadios II-IV o cáncer recurrente sometido a reducción quirúrgica, confirmados histológicamente o pacientes con tumor recurrente del estroma ovárico resecado de forma incompleta en cirugía.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Contraindicaciones:

Cisplatino está contraindicado en paciente con:

- Daño renal severo.
- Daño auditivo severo
- Depresión de la médula ósea
- Embarazo en cualquier estadio
- Infecciones generalizadas

Cisplatino reacciona con el aluminio metálico. Deben evitarse las agujas, catéteres, jeringas y todos los materiales para administración intravenosa que contengan aluminio.

Precauciones y advertencias:

El Cisplatino debe ser administrado bajo supervisión de un médico cualificado en oncología con experiencia en el uso de quimioterapia antineoplásica con equipo de soporte necesario para el control de las reacciones anafilácticas. La solución para perfusión no debe mezclarse con otros fármacos o aditivos.

Cisplatino ha demostrado ser ototóxico, nefrotóxico y neurotóxico acumulativo. La toxicidad causada por cisplatino puede incrementarse por el uso combinado con otros medicamentos que son tóxicos para dichos órganos o sistemas. Antes, durante y después de la administración con cisplatino, deben determinarse los siguientes parámetros de las funciones de los órganos: función renal, función hepática, función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos y trombocitos), electrolitos en suero (calcio, sodio, potasio, magnesio). Estas determinaciones deben repetirse cada semana durante toda la duración del tratamiento con cisplatino. La repetición de la administración de cisplatino debe retrasarse hasta que los siguientes parámetros muestren valores normales: creatinina sérica $< 130 \mu\text{mol/l}$ ($1,5 \text{ mg/dl}$) urea $< 25 \text{ mg/dl}$ número de leucocitos $> 4.000/\mu\text{l}$ ($> 4.0 \times 10^9/\text{l}$) número de plaquetas $> 100.000/\mu\text{l}$ ($> 100 \times 10^9/\text{l}$) audiograma: resultados dentro de la normalidad.

Cisplatino causa nefrotoxicidad acumulada grave. Una diuresis de 100 ml/hora o superior tenderá a minimizar la nefrotoxicidad del cisplatino. Esto puede conseguirse mediante hidratación previa con 2 litros de una solución intravenosa adecuada y una hidratación posterior al cisplatino similar (se recomienda $2.500 \text{ ml/m}^2/24 \text{ horas}$). Si la hidratación intensa es insuficiente para mantener una diuresis suficiente, podrá administrarse un diurético osmótico (p. Ej., manitol).

La hiperuricemia y la hiperalbuminemia pueden predisponer a nefrotoxicidad inducida por cisplatino.

Neuropatías: se han descrito casos graves de neuropatías, que pueden ser irreversibles y manifestarse por parestesia, arreflexia, pérdida de la propiocepción y sensación de vibraciones. También se ha descrito una pérdida de la función motora. Deberá realizarse una exploración neurológica a intervalos periódicos, y extremarse la precaución en los

pacientes con neuropatía periférica no producida por cisplatino. Antes de cada ciclo debe establecerse la ausencia de síntomas de neuropatía periférica.

Se ha observado ototoxicidad, que se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de audición en el intervalo de alta frecuencia (de 4.000 a 8.000 Hz). En ocasiones puede producirse una reducción de la capacidad para oír el tono de una conversación. El efecto ototóxico puede ser más pronunciado en los niños que reciben cisplatino. La pérdida de audición puede ser unilateral o bilateral, y suele ser más frecuente e intensa con las dosis repetidas; sin embargo, rara vez se han descrito casos de sordera después de la dosis inicial de cisplatino. La ototoxicidad puede incrementarse con la irradiación craneal simultánea previa y puede estar relacionada con la concentración plasmática máxima de cisplatino. Se desconoce si la ototoxicidad inducida por cisplatino es reversible. Deberá realizarse una supervisión minuciosa mediante audiometría antes del inicio del tratamiento y antes de las dosis posteriores de cisplatino. También se han descrito casos de toxicidad vestibular. Como sucede con otros productos basados en platino, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, que en la mayoría de los casos se dan durante la perfusión y precisan su suspensión y un tratamiento sintomático adecuado.

Se han descrito reacciones cruzadas, en algunos casos mortales, con todos los compuestos con platino. Se han observado reacciones anafilactoides a cisplatino. Estas reacciones pueden controlarse mediante la administración de antihistamínicos, adrenalina y/o glucocorticoides. La fórmula hematológica y la función hepática deberán controlarse a intervalos periódicos.

Potencial carcinógeno: en humanos, en casos aislados, la aparición de leucemia aguda ha coincidido con el uso de cisplatino, que en general se asoció a otros agentes leucemógenos. Cisplatino es un mutágeno bacteriano que causa aberraciones cromosómicas en cultivos de células animales. Es posible que se produzca carcinogénia, si bien no se ha demostrado.

Cisplatino es teratógeno y embriotóxico en los ratones. Pueden producirse reacciones en el lugar de la inyección durante la administración de cisplatino. Teniendo en cuenta la posibilidad de extravasación, se recomienda supervisar de cerca el lugar de la infusión para detectar una posible infiltración durante la administración del fármaco. Actualmente se desconoce un tratamiento específico para las reacciones de la extravasación. Este citostático presentó una toxicidad más notable que la observada habitualmente con la quimioterapia antineoplásica.

La nefrotoxicidad, que es especialmente acumulativa, es grave y precisa precauciones especiales durante la administración. Las náuseas y los vómitos pueden ser intensos y precisan un tratamiento antiemético adecuado. Asimismo, deberá realizarse un control estricto respecto a la ototoxicidad, mielodepresión y reacciones anafilácticas. Preparación de la solución intravenosa se recomienda cumplir los procedimientos adecuados para la manipulación y la eliminación de los citostáticos. Antes de la administración de la solución al paciente deberá comprobarse la transparencia de la solución y la ausencia de partículas. Es necesario un cuidado especial en pacientes con infecciones agudas bacterianas o víricas.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Embarazo: cisplatino puede ser tóxico para el feto si se administra a una mujer embarazada, los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y carcinogenia transplacentaria. Cisplatino no debe usarse durante la lactancia a menos que los clínicos consideren el que en un paciente individualmente el riesgo está justificado. Se deberán adoptar medidas adecuadas para evitar el embarazo durante el tratamiento con cisplatino y durante al menos los 6 meses posteriores.

Lactancia: cisplatino se excreta en la leche materna. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento con cisplatino.

Fertilidad: se recomienda realizar una consulta con un genetista si los pacientes desean tener hijos después de finalizar el tratamiento. Puesto que el tratamiento con cisplatino puede causar infertilidad irreversible, se recomienda que los hombres que deseen concebir en el futuro soliciten asesoramiento sobre la crioconservación de su espermatozoides antes del tratamiento.

Contracepción en hombres y mujeres: los pacientes de ambos sexos deberán utilizar medidas contraceptivas efectivas durante el tratamiento con cisplatino y hasta 6 meses después de finalizarlo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: no se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, el perfil de reacciones adversas (sistema nervioso central y sentidos especiales) puede tener una influencia ligera o moderada en la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sufran estas reacciones adversas (p. Ej., somnolencia o vómitos) deben evitar conducir y utilizar máquinas.

Cisplatino contiene sodio

Este medicamento contiene 35,4 mg de sodio en cada envase de 10 ml equivalente a 1,8 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 177 mg de sodio en cada envase de 50 ml equivalente a 8,9 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 354 mg de sodio en cada envase de 100 ml equivalente a 17,7 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Reacciones adversas:

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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas dependen de la dosis utilizada y pueden tener efectos acumulativos.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (>10%) de cisplatino fueron hematológicas (leucopenia, trombocitopenia y anemia), gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos y diarrea), trastornos del oído (deterioro auditivo), trastornos renales (fallo renal, nefrotoxicidad, hiperuricemia) y fiebre.

Se han notificado efectos tóxicos graves en los riñones, médula ósea y oídos hasta en un tercio de los pacientes administrados con una dosis única de cisplatino; los efectos están generalmente relacionados con la dosis y son acumulativos. La ototoxicidad puede ser más grave en niños. Se han notificado casos de pérdida auditiva de comienzo tardío en la población pediátrica. También se han notificado casos de aparición tardía meses/años después de la administración.

Clase órgano del sistema	Frecuencia	Término Medico
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis
	No conocidas	Infección *
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Raras	Leucemia aguda
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Muy frecuentes	Fallo de la médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, anemia
	Muy raras	Microangiopatía trombótica combinada con síndrome urémico hemolítico
	No conocidas	Anemia hemolítica con prueba de Coombs
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Reacción anafilactoide *
	Raras	Inmunosupresión
Trastornos endocrinos	No conocidas	Aumento de amilasa en sangre, secreción inapropiada de hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Hiponatremia
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia
	Raras	Hipercolesterolemia
	Muy raras	Aumento de hierro en sangre
		Deshidratación, hipocalemia,
	No conocidas	hipofosfatemia, hiperuricemia, tetania
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neurotoxicidad
		Convulsión, neuropatía periférica, leucoencefalopatía, síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior
	Raras	
	Muy raras	Convulsiones

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	No conocidas	Accidente cerebrovascular hemorrágico, ageusia isquémica, arteritis cerebral, síndrome de Lhermitte, mielopatía, neuropatía autonómica
Trastornos oculares	Raras	Neuritis óptica retrobulbar, pérdida en el movimiento de los ojos
	No conocidas	Visión borrosa, ceguera de colores, ceguera cortical, neuritis óptica, papiledema, pigmentación retinal
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Ototoxicidad
	No conocidas	Tinnitus, sordera
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Arritmia, bradicardia, taquicardia
	Raras	Infarto de miocardio, enfermedad de las arterias coronarias
	Muy raras	Paro cardíaco
	No conocidas	Trastorno cardíaco

Trastornos vasculares	Frecuentes	Flebitis, tromboembolismo venoso
	Raras	Hipertensión
	No conocidas	Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, neumonía y fallo respiratorio
	No conocidas	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Raras	Estomatitis
	No conocidas	Vómitos, náuseas, anorexia, hipo, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema, úlcera cutánea, edema localizado y dolores
	Frecuentes	
	No conocidas	Erupción cutánea, alopecia
Alteraciones musculoesqueléticas, y de los tejidos conjuntivos	No conocidas	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal agudo, fallo renal ^c , alteración renal tubular
	No conocidas	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Espermatogénesis y ovulación anormales, y ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia
		Astenia, malestar, extravasación en el lugar de la inyección ^d
	No conocidas	
Investigaciones	Raras	Aumento de albúmina en sangre
	No conocidas	Aumento de enzimas hepáticas, aumento de bilirrubina en sangre

a: Complicaciones infecciosas han provocado el fallecimiento de algunos pacientes.

b: Los síntomas indicados de reacciones anafilactoides tales como el edema facial (edema facial de PC), respiración asmática, broncoespasmos, taquicardia e hipertensión se incluyen en el paréntesis de reacciones anafilactoides en la tabla de frecuencias de AE.

c: Elevaciones en BUN y creatinina, ácido úrico sódico y/o reducción de aclaramiento de creatinina se incluyen en fallo/insuficiencia renal.

d: Toxicidad local en tejidos blandos como consecuencia de la extravasación que puede producir celulitis, fibrosis y necrosis (común), dolores (comunes) y edemas (comunes) y eritema (común).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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:

Sustancias nefrotóxicas:

La administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos (p.e. cefalosporinas, aminoglucósidos o anfotericina B o medios de contraste) u ototóxicos (p.e. aminoglucósidos) potenciarán los efectos tóxicos del cisplatino en estos órganos. Se aconseja precaución durante o después del tratamiento con cisplatino con las sustancias eliminadas principalmente por vía renal, por ejemplo, agentes citostáticos tales como bleomicina y metotrexato, ya que la eliminación renal puede ser reducida.

La toxicidad renal de ifosfamidas puede ser mayor cuando se utiliza con cisplatino o en pacientes a quienes se les haya administrado cisplatino anteriormente.

Medicamentos excretados por vía renal:

Se observó una reducción de los valores de litio en sangre en unos cuantos casos después del tratamiento con cisplatino combinado con bleomicina y etopósido. Se recomienda, por lo tanto, monitorizar los valores de litio. La aparición de nefrotoxicidad causada por cisplatino puede ser intensificada por el tratamiento concomitante con antihipertensivos que contengan furosemida, hidralazina, diazóxido, y propanolol. Puede ser necesario ajustar la dosis de alopurinol, colchicina, probenecid o sulfinpirazona si se utilizan conjuntamente con cisplatino, ya que cisplatino causa un aumento de la concentración de ácido úrico sérico.

Excepto en pacientes que reciben dosis de cisplatinos superiores a 60 mg/m², cuya secreción de orina es inferior a 1.000 ml por 24 horas, no debe aplicarse diuresis forzada con diuréticos del asa en vista de una posible lesión en las vías renales y ototoxicidad. El uso simultáneo de ifosfamida incrementa la excreción de proteínas.

Sustancias ototóxicas:

La administración concomitante de medicamentos ototóxicos (p.ej. aminoglucósidos, diuréticos del asa) potenciará el efecto tóxico de cisplatino en la función auditiva. Excepto en pacientes que reciben dosis de cisplatino superiores a 60 mg/m², cuya secreción de orina es inferior a 1.000 ml por 24 horas, no debe aplicarse diuresis forzada con diuréticos del asa en vista de una posible lesión en las vías renales y ototoxicidad. La ifosfamida puede aumentar la pérdida auditiva debido al cisplatino.

Vacunas inactivas:

La vacuna de la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada debido al riesgo de una enfermedad vacunal sistémica mortal (ver sección 4.3.). En vista del riesgo de enfermedades generalizadas se recomienda el uso de una vacuna inactiva, si está disponible. No deben administrarse vacunas de virus vivos durante los tres meses siguientes al final del tratamiento con cisplatino.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Anticoagulantes orales:

El uso simultáneo de anticoagulantes orales, tales como cumarínicos/warfarina, requiere un aumento en la frecuencia de la monitorización INR.

Antihistamínicos, fenotiazinas y otros:

El uso simultáneo de antihistamínicos, buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazinas, tioxantenos o trimetobenzamidas pueden enmascarar síntomas de ototoxicidad (tales como mareo y tinnitus).

Agentes anticonvulsivos:

En pacientes a los que se les administra cisplatino y anticonvulsivantes, los niveles plasmáticos de los anticonvulsivantes (p. ej., fenitoína) pueden disminuir y llegar a ser potencialmente subterapéuticos. Esto se debe posiblemente a la disminución de la absorción y/o el aumento del metabolismo. En estos pacientes, se deben monitorizarlos niveles séricos de los anticonvulsivantes y realizar ajustes de dosis según sea necesario.

Combinación piridoxina + altretamina:

En un estudio aleatorizado con pacientes que presentaban carcinoma avanzado de ovario la respuesta a la terapia fue influenciada negativamente por la administración simultánea de piridoxina y altretamina (hexametilmelamina) y cisplatino.

Paclitaxel:

El tratamiento con cisplatino previo a una perfusión con paclitaxel puede reducir el aclaramiento de paclitaxel en un 33% y por tanto puede intensificar la neurotoxicidad.

Otros:

El uso simultáneo de mielosupresores o radiación aumentará los efectos de la actividad mielosupresora del cisplatino.

Cisplatino administrado en combinación con bleomicina y vinblastina puede conducir al fenómeno de Raynaud.

En un estudio en pacientes con cáncer con tumores metastásicos o avanzados, el docetaxel en combinación con cisplatino indujo más efectos neurotóxicos graves (relacionados con la dosis y sensoriales) que el fármaco como agente solo en dosis similares.

Los agentes quelantes como la penicilamina pueden disminuir la efectividad del cisplatino. Debe tenerse en consideración la excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación en el uso concomitante de cisplatino y ciclosporina.

3.9.2. ETOPÓSIDO

Radicado : 20231254079

Fecha : 27/09/2023

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

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: Mediante radicado No. 202324001934091 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 Etopósido, forma farmacéutica solución inyectable y concentración 100 mg/5mL

- Indicación:

Coadyuvante en el tratamiento carcinoma pulmonar, linfomas malignos, leucemia aguda no linfocítica, tumores testiculares.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el Radicado 20231254079 correspondiente al principio activo Etopósido, forma farmacéutica solución inyectable en concentración de 100 mg/5 mL, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita la inclusión de la indicación *“Para pacientes con diagnóstico de tumor de células de la granulosa del ovario con resección incompleta en estadios II-IV o cáncer recurrente sometido a reducción quirúrgica, confirmados histológicamente o pacientes con tumor recurrente del estroma ovárico resecado de forma incompleta en cirugía”* en el Listado de Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS).

Como soporte científico, el interesado presenta información para prescribir de algunas agencias reguladoras de medicamentos de referencia, vínculos web sobre uso de cisplatino, resumen de análisis sobre la utilidad de cisplatino como parte del régimen BEP en el tratamiento de tumores de células de la granulosa de ovario y recomendaciones de uso publicadas en algunas guías de manejo clínico.

Como soporte clínico relaciona los estudios de Homesley y Col (1998) y Pautier y Col (2008). El primero, fue un estudio fase II, abierto, no controlado, evaluó la eficacia y seguridad de la quimioterapia combinada de bleomicina 20 U/m² (máximo 30 U/dosis) semanal por 9 semanas, debido a dos muertes se redujo la exposición total de bleomicina hasta 120 unidades, quedando con un esquema de 20 U/m² desde el día 1, c/3 semanas por 4 ciclos, sin mortalidad; etopósido 75 mg/m²/día/ 5 días/cada 3 semanas/4 ciclos y cisplatino 20 mg/m² iv/día/ 5 días/cada 3 sem/ 4 ciclos (régimen BEP) en pacientes con tumores de células granulosas de ovario y otras malignidades estromales, con resecciones incompletas de tumores en estadio II a IV o cáncer recurrente después de cirugía. Participaron 75 mujeres que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, 18 se excluyeron por distintas razones; las restantes 57 pacientes fueron expuestas a la quimioterapia BEP. El 51% de las pacientes tuvo seguimiento de más de 3 años. El desenlace primario fue la frecuencia de resultados negativos en segunda cirugía de revisión; al final se evaluaron 38 pacientes, de las cuales 18 fueron sometidas a segunda cirugía, 2 con enfermedad progresiva y 18 con enfermedad medible sin respuesta clínica completa. El 37% (14/38) de las pacientes que le hicieron cirugía de segunda revisión los resultados fueron negativos, lo cual fue considerado como enfermedad “no activa” acorde con la regla de decisión establecida se concluyó que el régimen fue activo. A 17 no le realizaron cirugía de segunda revisión, debido a que no tuvieron evidencia de enfermedad clínicamente activa después de completar la terapia. De las 16 pacientes que ingresaron con cirugía primaria, 7 con enfermedad residual tumoral y 9 con solo citología positiva, 12 permanecieron vivas y 11 con enfermedad libre de progresión. De las pacientes que ingresaron con enfermedad recurrente, 51% (21/41) permanecieron libre de progresión, el

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

78% (32/41) permanecieron vivas al final del seguimiento. Se presentaron 9 muertes, 6 atribuida a la enfermedad, 1 a bleomicina, 1 a la terapia en general y 1 de causa desconocida. La toxicidad más común fue granulocitopenia grado 3: 19% (11/57), grado 4: 60% (34/57), mielotoxicidad grado 4: 61% (35/57), toxicidad gastrointestinal grado 4: 14%.

El estudio de PAUTIER, investigó la actividad y toxicidad de los regímenes BEP en los tumores de células de la granulosa ovárica (TCGO) metastásico en 20 pacientes con TCGO inicial (5 pacientes) o recurrente (15 pacientes); régimen BEP: Bleomicinas: 30 UI IV o IM los días 1, 8 y 15; Etopósido: 100 mg/m²/día los días 1-5; y Cisplatino: 20 mg/m²/día los días 1-5. Después de un seguimiento medio de 45 meses (intervalo: 3-112) se encontró que la tasa de respuesta global fue del 90% (9 respuestas clínicas completas [RC], 9 respuestas clínicas parciales) con una mediana de duración de 24 meses (rango: 4-77). La laparotomía de segunda exploración fue realizada en 11 pacientes, con evidencia de RC patológica en 7 casos y enfermedad microscópica en 1 caso; 7 pacientes permanecieron libres de enfermedad (a los 4-84 meses); 11 pacientes recayeron (mediana: 24 meses, rango: 13-58), 12 pacientes siguieron vivos y 9 pacientes sin enfermedad (2 pacientes en segunda RC). A los 4 años, la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos fueron del 58% y el 30% respectivamente. La toxicidad fue evaluable en 19 pacientes (48 ciclos). Se produjo neutropenia de grado 4 en el 15% de los ciclos y neutropenia febril en 4 pacientes, 5 pacientes experimentaron toxicidad pulmonar por bleomicina.

Una vez analizada la información clínica aportada y argumentos del interesado, la Sala considera que la evidencia clínica tiene alto riesgo de sesgo debido a la metodología no controlada y poca casuística; sin embargo, los resultados muestran algunos datos con altos porcentajes de mejoría en desenlaces subrogados como tasa de respuesta completa, necesidad de segunda cirugía, que orientan a un posible beneficio de la quimioterapia combinada. De igual forma, se observa altos porcentajes de eventos adversos moderados a graves tipo granulocitopenia, mielotoxicidad, neutropenia y algunas muertes.

Por lo anterior y de acuerdo con el Artículo 96 de la Resolución 1885 de 2018, la Sala considera que la información disponible sugiere un balance beneficio-riesgo favorable, sin embargo no se cuenta con evidencia científica suficiente para dar certeza sobre su eficacia o efectividad, pero constituye la única alternativa terapéutica disponible para los pacientes según lo recomendado en guías de práctica clínica y expertos reconocidos, por lo cual, la Sala recomienda incluir a etopósido como parte del régimen BEP en la indicación *“Para pacientes con diagnóstico de tumor de células de la granulosa del ovario con resección incompleta en estadios II-IV o cáncer recurrente sometido a reducción quirúrgica, confirmados histológicamente o pacientes con tumor recurrente del estroma ovárico resecado de forma incompleta en cirugía”*, en el Listado de Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS), con la siguiente información:

Indicaciones:

Para pacientes con diagnóstico de tumor de células de la granulosa del ovario con resección incompleta en estadios II-IV o cáncer recurrente sometido a reducción quirúrgica, confirmados histológicamente o pacientes con tumor recurrente del estroma ovárico resecado de forma incompleta en cirugía.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosificación y grupo etario:

Dosificación según estudios:

El régimen BEP consistió en:

- **Bleomicina 30 Unidades Internacionales día los días 1, 8 y 15**
- **Etopósido 100 mg/m²/día los días 1 a 5**
- **Cisplatino 20 mg/m²/día los días 1 a 5.**

por vía intravenosa o intramural, Se administró el régimen BEP cada 3 semanas durante cuatro cursos.

Grupo etario:

Existen dos subtipos: el juvenil y el adulto.

El subtipo adulto, es el más frecuente y representa el 95% de los casos, con una edad comprendida entre 50 y 54 años.

El subtipo juvenil (5%) debuta antes de la pubertad típicamente en mujeres menores de 30 años y tiene un alto grado de proliferación, pero menor riesgo de recurrencia que en el adulto y se presenta en niñas prepúber y mujeres menores de 30 años que pueden mostrar una pseudopubertad precoz.

los tumores de células de la granulosa constituyen hasta 8% de las neoplasias malignas de ovario que surgen más comúnmente en mujeres mayores de 50 años

El régimen de uso propuesto es para paciente con diagnóstico de tumor de células de la granulosa del ovario con resección incompleta en estadios II-IV o cáncer recurrente sometido a reducción quirúrgica, confirmados histológicamente o pacientes con tumor recurrente del estroma ovárico resecado de forma incompleta en cirugía.

Contraindicaciones:

Etopósido está contraindicado en paciente con:

- **Hipersensibilidad al medicamento**
- **Disfunción hepática grave**
- **Embarazo.**
- **Lactancia**
- **Mielosupresión grave**

Precauciones y advertencias:

Debe realizarse tratamiento con médico cualificado en experiencia en quimioterapia del cáncer. De uso intrahospitalario y en perfusión intravenosa lenta.

En caso de deterioro de la función hepática o renal puede producirse acumulación.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En caso de reacción alérgica se debe parar la infusión y proseguir con la administración de agentes vasopresores, corticosteroides, antihistamínicos o sueros expansores del volumen. Puede haber reacciones en el lugar de inyección durante la administración.

Si etopósido se administra por vía intravenosa, debe evitarse concienzudamente la inyección paravenosa. Se recomienda monitorizar el lugar de la infusión por posibles infiltraciones durante la administración del medicamento.

No hay ningún tratamiento específico para la extravasación en este momento.

Puede haber mielosupresión grave como resultado de infección o hemorragia. Se han reportado casos de mielosupresión fatal después de la administración de etopósido. Los pacientes tratados con etopósido deben ser estrechamente y frecuentemente monitorizados por mielosupresión tanto durante como después del tratamiento. La toxicidad asociada al tratamiento con etopósido más significativa es la dosis limitante de supresión de medula ósea.

Los siguientes controles deben realizarse al inicio del tratamiento y antes de cada dosis de etopósido subsiguiente:

- recuento de plaquetas
- hemoglobina
- recuento total y diferencial de leucocitos.

Si se ha llevado a cabo radioterapia o quimioterapia antes del inicio del tratamiento con etopósido, se debe dejar el intervalo de tiempo adecuado para permitir la recuperación de la médula ósea. Después de la dosis inicial, las dosis siguientes deben ajustarse si el recuento de neutrófilos es menor que 500 células/mm³ durante más de 5 días o si éste se asocia con fiebre o infección, si el recuento de plaquetas es menor de 25.000 células/mm³, si se desarrolla cualquier otra toxicidad de grado 3 o 4, o si el aclaramiento renal es menor de 50 ml/min.

La dosis de etopósido debe ajustarse considerando los efectos mielosupresores de los otros medicamentos en combinación, o los efectos de radiación o quimioterapia previa que puedan haber comprometido las reservas de médula ósea. En pacientes tratados con etopósido en combinación con otros medicamentos antineoplásicos se ha reportado raramente leucemia aguda, que puede darse con o sin fase pre-leucémica. Se desconocen tanto el riesgo acumulado como los factores predisponentes al desarrollo de leucemia secundaria.

Se ha sugerido un rol tanto de los tiempos de administración como de las dosis acumuladas de etopósido, pero no se ha definido claramente. En pacientes que han recibido epipodofilotoxinas se ha observado en algunos casos de leucemia secundaria una anomalía en el cromosoma 11q23. Esta anomalía también se ha observado en pacientes que han desarrollado leucemia secundaria después de ser tratados con regímenes de quimioterapia que no contenían epipodofilotoxinas y en leucemia de novo.

Otra característica que se ha asociado a la leucemia secundaria en pacientes que han recibido epipodofilotoxinas parece ser un corto periodo de latencia, con un tiempo medio para el desarrollo de leucemia de aproximadamente 32 meses.

Antes de empezar el tratamiento, las infecciones bacterianas deben estar bajo control. La infusión debe administrarse lentamente, durante 30 a 60 minutos, para evitar hipotensión o broncoespasmo.

En todos los casos en los que se piense iniciar una quimioterapia con etopósido el médico deberá considerar la necesidad y el beneficio del medicamento frente al riesgo de posibles reacciones adversas. La mayoría de estas reacciones adversas son reversibles si se detectan rápidamente. Si aparecen reacciones graves, debe reducirse o interrumpirse la dosificación y deben tomarse las medidas correctoras adecuadas, de acuerdo con el criterio del médico.

La reinstauración del tratamiento con etopósido debe realizarse con precaución y con una adecuada consideración de la necesidad adicional del fármaco, poniendo una atención especial a la posible recurrencia de toxicidad. Los pacientes con bajos niveles de albúmina sérica pueden tener un mayor riesgo de presentar toxicidad asociada con etopósido.

Antes de empezar el tratamiento, durante el tratamiento y antes de cada curso de tratamiento, se debe controlar los valores de sangre periférica (glóbulos blancos, plaquetas y hemoglobina), la función renal y la función hepática, también se deben examinar las funciones neurológicas. Por lo general, el tratamiento con etopósido debería realizarse únicamente si el hígado y riñones del paciente funcionan con normalidad. Los pacientes con alteración hepática y de la función renal deberán monitorizarse regularmente la función hepática y renal por el riesgo de acumulación. Además, el tratamiento con etopósido debería llevarse a cabo sólo si el sistema nervioso periférico funciona con normalidad.

Etopósido es mutagénico y carcinogénico. Ello debe tenerse en cuenta cuando se realicen tratamiento de larga duración. Debido al efecto potencialmente mutagénico de etopósido, se requiere tanto a hombres como a mujeres durante el tratamiento y hasta 6 meses de finalizar el tratamiento la contracepción eficaz. Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener hijos después de finalizar el tratamiento. Debido a que etopósido puede reducir la fertilidad masculina, debe considerarse la conservación de esperma para el propósito de concepción posterior.

Población pediátrica: no se ha estudiado de forma sistemática la seguridad y eficacia en niños. Se han reportado reacciones anafilácticas en pacientes pediátricos que han recibido etopósido.

Excipientes a tener en cuenta por el facultativo:

etanol: contiene un 30,5% de alcohol (etanol), que corresponde a 240,64 mg de etanol por ml de concentrado, eso es hasta 1,2 g de etanol por vial de 5 ml, que equivalen a 30 ml de cerveza o 12,55 ml de vino y hasta 3 g de etanol por vial de 12,5 ml, que equivalen a 75 ml de cerveza 31,4 ml de vino.

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hay un riesgo de salud para pacientes hepáticos, alcohólicos, epilépticos, pacientes con enfermedades orgánicas cerebrales, mujeres embarazadas, mujeres en estado de lactancia y niños entre otros. El efecto de otros medicamentos puede verse aumentado o reducido.

Alcohol bencílico: debido a la presencia de alcohol bencílico, no debe darse a bebés prematuros o neonatos. Ello podría causar reacciones tóxicas y alérgicas en niños de hasta 3 años de edad.

Polisorbato 80: contiene polisorbato 80. En niños prematuros se ha comunicado que un producto inyectable de vitamina E que contiene polisorbato 80, puede estar asociado con un síndrome de riesgo vital, consistente en fallo hepático, colestasis y renal, deterioro pulmonar, trombocitopenia y ascitis.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios del efecto de etopósido sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si el paciente experimenta fatiga, somnolencia, náuseas, vómitos y reacciones de hipersensibilidad aguda puede que sea debido a una bajada de la presión arterial, y ello puede afectar a la habilidad para conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Resumen del perfil de seguridad

La depresión medular como factor limitante de la dosis constituye la toxicidad más significativa asociada al tratamiento con etopósido. En los estudios clínicos en los que se administró etopósido en monoterapia a una dosis total ≥ 450 mg/m² las reacciones adversas más frecuentes de cualquier gravedad fueron leucocitopenia (91 %), neutrocitopenia (88 %), anemia (72 %) trombocitopenia (23 %), astenia (39 %), náuseas y vómitos (37 %), alopecia (33 %) y escalofríos y/o fiebre (24 %).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa (términos del MedDRA)
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	infección
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes	leucemia aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	muy frecuentes	anemia, leucocitopenia, mielodepresión*, neutrocitopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	reacciones anafilácticas**
	Frecuencia no conocida	angioedema, broncoespasmo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida	síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	mareo
	Poco frecuentes	neuropatía periférica
	Raras	ceguera cortical transitoria, neurotoxicidad (p. ej., somnolencia y fatiga), neuritis óptica, convulsiones***
Trastornos cardíacos	Frecuentes	arritmia, infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuentes	hipertensión, hipotensión sistólica transitoria tras la administración intravenosa rápida
	Poco frecuentes	hemorragia
	Raras	neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida	broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, náuseas y vómitos
	Frecuentes	diarrea, mucositis (incluidos estomatitis y esofagitis)
	Raras	disgeusia, disfagia
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	alanina aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina elevada, hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	alopecia, pigmentación
	Frecuentes	prurito, exantema, urticaria
	Raras	dermatitis por radiación, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuencia no conocida	infertilidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	astenia, malestar general
	Frecuentes	extravasación****, flebitis
	Raras	pirexia
*Se ha notificado mielodepresión con resultado mortal **Las reacciones anafilácticas pueden ser mortales ***Las convulsiones están asociadas ocasionalmente a reacciones alérgicas. ****Las complicaciones poscomercialización notificadas de la extravasación fueron toxicidad local en partes blandas, hinchazón, dolor, celulitis y necrosis, incluida necrosis cutánea.		

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La incidencia de acontecimientos adversos, dada en tanto que porcentaje medio, proviene de los estudios que usaron fosfato de etopósido en monoterapia.

Toxicidad hematológica

Se ha notificado mielodepresión con resultado mortal posterior a la administración de fosfato de etopósido. A menudo, la mielodepresión es el factor limitante de la dosis. En general, la recuperación de la médula ósea es completa para el día 20, sin que se haya observado toxicidad acumulativa. El nadir de granulocitos y plaquetas tiende a darse unos 10-14 días después de la administración de fosfato de etopósido, en función del modo de administración y la pauta de tratamiento. El nadir suele alcanzarse antes con la administración intravenosa que con la administración oral. La leucocitopenia y la leucocitopenia grave (menos de 1.000 células/mm³) se observaron en el 91 % y el 17 % respectivamente de quienes recibieron fosfato de etopósido. La trombocitopenia y la trombocitopenia grave (menos de 50.000 plaquetas/mm³) se observaron en el 23 % y el 9 % respectivamente de quienes recibieron fosfato de etopósido. Las comunicaciones de fiebre e infección también fueron muy frecuentes en los pacientes con neutrocitopenia tratados con fosfato de etopósido. Se ha notificado hemorragia.

Toxicidad gastrointestinal

Las náuseas y los vómitos representan las principales reacciones adversas gastrointestinales del etopósido. Normalmente, es posible controlar las náuseas y los vómitos con tratamiento antiemético.

Alopecia

La alopecia reversible, que en ocasiones progresa hasta alopecia total, se observó en hasta el 44 % de los pacientes tratados con fosfato de etopósido.

Hipotensión

Se ha notificado hipotensión transitoria después de administración intravenosa rápida en pacientes tratados con fosfato de etopósido no se ha asociado a toxicidad cardíaca ni alteraciones electrocardiográficas. Normalmente la hipotensión responde a la interrupción de la perfusión de fosfato de etopósido y/o otros tratamientos de soporte adecuados. Al reiniciar la perfusión, debe usarse una velocidad de administración menor. No se ha observado hipotensión tardía.

Hipertensión

En los estudios clínicos con etopósido, se han comunicado episodios de hipertensión. En caso de aparición de hipertensión clínicamente significativa en los pacientes que reciben etopósido, debe iniciarse un tratamiento de soporte adecuado.

Hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones anafilácticas durante o inmediatamente después de la administración intravenosa de fosfato de etopósido. El papel que desempeña la concentración o velocidad de infusión en la aparición de las reacciones anafilácticas es incierto. Normalmente la presión arterial se normaliza en unas horas tras el cese de la perfusión. Las reacciones anafilácticas pueden producirse con la dosis inicial de etopósido.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han comunicado reacciones anafilácticas que se manifiestan con escalofríos, taquicardia, broncoespasmo, disnea, diaforesis, pirexia, prurito, hipertensión o hipotensión, síncope, náuseas y vómitos, en el 3 % (7 de 245 pacientes tratados con fosfato de etopósido en 7 estudios clínicos) de los pacientes tratados con etopósido. Se notificó rubor facial en el 2 % de los pacientes y exantemas cutáneos en el 3 %. Normalmente estas reacciones respondieron con rapidez al cese de la perfusión y a la administración de los agentes vasopresores, corticoesteroides, antihistamínicos o expansores del volumen adecuados.

Asimismo, se han notificado reacciones agudas mortales asociadas a broncoespasmo con fosfato de etopósido. También se ha comunicado apnea con reanudación espontánea de la respiración tras el cese de la perfusión.

Complicaciones metabólicas

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral (a veces mortal) después del uso de etopósido en asociación con otros fármacos quimioterapéuticos.

Población pediátrica

Se prevé que el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos y adultos sea el mismo.

Las dosis totales de entre 2,4 g/m² y 3,5 g/m² administradas por vía intravenosa durante tres días han dado lugar a mucositis grave y mielotoxicidad. Se ha notificado acidosis metabólica y casos de toxicidad hepática grave en pacientes que recibieron dosis intravenosas de etopósido más altas de las recomendadas. Con la formulación oral cabe esperar una toxicidad similar. No se dispone de ningún antídoto específico. Por tanto, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte, y se debe monitorizar a los pacientes de forma estrecha. El etopósido y sus metabolitos no son dializables.

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:

En un estudio de los efectos de otros agentes terapéuticos en la unión in vitro del 14C etopósido a las proteínas séricas humanas, solo la fenilbutazona, el salicilato sódico y el ácido acetilsalicílico desplazaron el etopósido unido a proteínas a las concentraciones que suelen alcanzarse in vivo.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de etopósido

Dosis elevadas de ciclosporina, que alcancen concentraciones plasmáticas superiores a 2.000 ng/ml, administradas conjuntamente con etopósido oral han provocado un incremento del 80% de la exposición de etopósido (AUC) y un descenso del 38% del aclaramiento total de etopósido comparado con la administración en monoterapia.

El tratamiento concomitante con cisplatino está asociado con una reducción del aclaramiento corporal total de etopósido.

El tratamiento concomitante con fenitoína se asocia con un aumento del aclaramiento de etopósido y disminución de la eficacia, y otro tratamiento antiepiléptico inductor de enzimas puede estar asociado con un aumento del aclaramiento de etopósido y disminución de la eficacia.

La unión a proteínas plasmáticas in vitro es del 97%. Fenilbutazona, salicilato sódico y ácido acetilsalicílico pueden desplazar a etopósido unido a proteínas plasmáticas.

Efecto de etopósido sobre la farmacocinética de otros medicamentos

La administración conjunta de medicamentos antiepilépticos y etopósido puede conducir a un menor control de las convulsiones debido a las interacciones farmacocinéticas entre los medicamentos.

La administración conjunta de Warfarina y etopósido puede producir un aumento en la razón Normalizada Internacional (INR). Se recomienda una monitorización estrecha del INR.

Interacciones farmacodinámicas

Existe un aumento de riesgo de enfermedad vacunal sistémica fatal con el uso de la vacuna de la fiebre amarilla. En pacientes inmunodeprimidos están contraindicadas las vacunas vivas

Puede esperarse un efecto aditivo o sinérgico de etopósido con el uso previo o simultáneo con otros medicamentos con efecto mielosupresor similar

Se ha descrito la resistencia cruzada entre antraciclinas y etopósido en experimentos preclínicos.

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

Dado que este medicamento contiene etanol, pueden producirse interacciones con otros medicamentos. Por tanto, si se administra concomitantemente con otros medicamentos, se debe comprobar si existen interacciones con el etanol.

La administración concomitante de medicamentos que contienen, por ejemplo, propilenglicol o etanol podría dar lugar a la acumulación de etanol y provocar efectos adversos, en particular en niños pequeños con capacidad metabólica reducida o inmadura.

3.9.3. BLEOMICINA

Radicado : 20231254226

Fecha : 27/09/2023

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

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: Mediante radicado No. 202324001932261 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 Bleomicina, forma farmacéutica Polvo Liofilizado y concentración 15,00000 UI

- Indicación:

Agente alternativo como coadyuvante en el tratamiento de rescate en pacientes con carcinoma de células escamosas carcinoma testicular y linfoma en adultos y niños

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el Radicado 20231254226 correspondiente al principio activo Bleomicina, forma farmacéutica polvo liofilizado en concentración de 15 UI, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita la inclusión de la indicación *“Para pacientes con diagnóstico de tumor de células de la granulosa del ovario con resección incompleta en estadios II-IV o cáncer recurrente sometido a reducción quirúrgica, confirmados histológicamente o pacientes con tumor recurrente del estroma ovárico resecado de forma incompleta en cirugía”* en el Listado de Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS).

Como soporte científico, el interesado presenta información para prescribir de algunas agencias reguladoras de medicamentos de referencia, vínculos web sobre uso de cisplatino, resumen de análisis sobre la utilidad de cisplatino como parte del régimen BEP en el tratamiento de tumores de células de la granulosa de ovario y recomendaciones de uso publicadas en algunas guías de manejo clínico.

Como soporte clínico relaciona los estudios de Homesley y Col (1998) y Pautier y Col (2008). El primero, fue un estudio fase II, abierto, no controlado, evaluó la eficacia y seguridad de la quimioterapia combinada de bleomicina 20 U/m² (máximo 30 U/dosis) semanal por 9 semanas, debido a dos muertes se redujo la exposición total de bleomicina hasta 120 unidades, quedando con un esquema de 20 U/m² desde el día 1, c/3 semanas por 4 ciclos, sin mortalidad; etopósido 75 mg/m²/día/ 5 días/cada 3 semanas/4 ciclos y cisplatino 20 mg/m² iv/día/ 5 días/cada 3 sem/ 4 ciclos (régimen BEP) en pacientes con tumores de células granulosas de ovario y otras malignidades estromales, con resecciones incompletas de tumores en estadio II a IV o cáncer recurrente después de cirugía. Participaron 75 mujeres que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, 18 se excluyeron por distintas razones; las restantes 57 pacientes fueron expuestas a la quimioterapia BEP. El 51% de las pacientes tuvo seguimiento de más de 3 años. El desenlace primario fue la frecuencia de resultados negativos en segunda cirugía de revisión; al final se evaluaron 38 pacientes, de las cuales 18 fueron sometidas a segunda cirugía, 2 con enfermedad progresiva y 18 con enfermedad medible sin respuesta clínica completa. El 37% (14/38) de las pacientes que le hicieron cirugía de segunda revisión los resultados fueron negativos, lo cual fue considerado como enfermedad “no activa” acorde con la regla de decisión establecida se concluyó que el régimen fue activo. A 17 no le realizaron cirugía de segunda revisión, debido a que no tuvieron evidencia de enfermedad clínicamente activa después de completar la terapia. De las 16 pacientes que ingresaron con cirugía primaria, 7 con enfermedad residual tumoral y 9 con solo citología positiva, 12 permanecieron vivas y 11 con enfermedad libre de progresión. De las pacientes que ingresaron con enfermedad recurrente, 51% (21/41) permanecieron libre de progresión, el

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

78% (32/41) permanecieron vivas al final del seguimiento. Se presentaron 9 muertes, 6 atribuida a la enfermedad, 1 a bleomicina, 1 a la terapia en general y 1 de causa desconocida. La toxicidad más común fue granulocitopenia grado 3: 19% (11/57), grado 4: 60% (34/57), mielotoxicidad grado 4: 61% (35/57), toxicidad gastrointestinal grado 4: 14%.

El estudio de PAUTIER, investigó la actividad y toxicidad de los regímenes BEP en los tumores de células de la granulosa ovárica (TCGO) metastásico en 20 pacientes con TCGO inicial (5 pacientes) o recurrente (15 pacientes); régimen BEP: Bleomicinas: 30 UI IV o IM los días 1, 8 y 15; Etopósido: 100 mg/m²/día los días 1-5; y Cisplatino: 20 mg/m²/día los días 1-5. Después de un seguimiento medio de 45 meses (intervalo: 3-112) se encontró que la tasa de respuesta global fue del 90% (9 respuestas clínicas completas [RC], 9 respuestas clínicas parciales) con una mediana de duración de 24 meses (rango: 4-77). La laparotomía de segunda exploración fue realizada en 11 pacientes, con evidencia de RC patológica en 7 casos y enfermedad microscópica en 1 caso; 7 pacientes permanecieron libres de enfermedad (a los 4-84 meses); 11 pacientes recayeron (mediana: 24 meses, rango: 13-58), 12 pacientes siguieron vivos y 9 pacientes sin enfermedad (2 pacientes en segunda RC). A los 4 años, la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos fueron del 58% y el 30% respectivamente. La toxicidad fue evaluable en 19 pacientes (48 ciclos). Se produjo neutropenia de grado 4 en el 15% de los ciclos y neutropenia febril en 4 pacientes, 5 pacientes experimentaron toxicidad pulmonar por bleomicina.

Una vez analizada la información clínica aportada y argumentos del interesado, la Sala considera que la evidencia clínica tiene alto riesgo de sesgo debido a la metodología no controlada y poca casuística; sin embargo, los resultados muestran algunos datos con altos porcentajes de mejoría en desenlaces subrogados como tasa de respuesta completa, necesidad de segunda cirugía, que orientan a un posible beneficio de la quimioterapia combinada. De igual forma, se observa altos porcentajes de eventos adversos moderados a graves tipo granulocitopenia, mielotoxicidad, neutropenia y algunas muertes.

Por lo anterior y de acuerdo con el Artículo 96 de la Resolución 1885 de 2018, la Sala considera que la información disponible sugiere un balance beneficio-riesgo favorable, sin embargo no se cuenta con evidencia científica suficiente para dar certeza sobre su eficacia o efectividad, pero constituye la única alternativa terapéutica disponible para los pacientes según lo recomendado en guías de práctica clínica y expertos reconocidos, por lo cual, la Sala recomienda incluir a bleomicina como parte del régimen BEP en la indicación *“Para pacientes con diagnóstico de tumor de células de la granulosa del ovario con resección incompleta en estadios II-IV o cáncer recurrente sometido a reducción quirúrgica, confirmados histológicamente o pacientes con tumor recurrente del estroma ovárico resecado de forma incompleta en cirugía”*, en el Listado de Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS), con la siguiente información:

Indicaciones:

Para pacientes con diagnóstico de tumor de células de la granulosa del ovario con resección incompleta en estadios II-IV o cáncer recurrente sometido a reducción quirúrgica, confirmados histológicamente o pacientes con tumor recurrente del estroma ovárico resecado de forma incompleta en cirugía.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosificación y grupo etario:
Dosificación según estudios:

El régimen BEP consistió en:

- Bleomicina 30 Unidades Internacionales día los días 1, 8 y 15
- Etopósido 100 mg/m²/día los días 1 a 5
- Cisplatino 20 mg/m²/día los días 1 a 5.

por vía intravenosa o intramural, Se administró el régimen BEP cada 3 semanas durante cuatro cursos.

Grupo etario:
Existen dos subtipos: el juvenil y el adulto.

El subtipo adulto, es el más frecuente y representa el 95% de los casos, con una edad comprendida entre 50 y 54 años.

El subtipo juvenil (5%) debuta antes de la pubertad típicamente en mujeres menores de 30 años y tiene un alto grado de proliferación, pero menor riesgo de recurrencia que en el adulto y se presenta en niñas prepúber y mujeres menores de 30 años que pueden mostrar una pseudopubertad precoz. los tumores de células de la granulosa constituyen hasta 8% de las neoplasias malignas de ovario que surgen más comúnmente en mujeres mayores de 50 años

El régimen de uso propuesto es para paciente con diagnóstico de tumor de células de la granulosa del ovario con resección incompleta en estadios II-IV o cáncer recurrente sometido a reducción quirúrgica, confirmados histológicamente o pacientes con tumor recurrente del estroma ovárico resecado de forma incompleta en cirugía.

Contraindicaciones:

Bleomicina está contraindicada en pacientes:

- Con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Con infección pulmonar aguda o función pulmonar gravemente reducida
- Con toxicidad pulmonar relacionada con la bleomicina o función pulmonar reducida que puede ser indicativo de toxicidad pulmonar relacionada con bleomicina
- Con ataxia telangiectasia
- Que están en periodo de lactancia

Precauciones y advertencias:

La Bleomicina debe ser administrada bajo estricta supervisión de un facultativo especializado en el uso de medicamentos oncológicos, preferiblemente en hospitales con experiencia en dichas terapias. Bleomicina puede ser administrada por vía intravenosa, intramuscular, intrapleural, intraperitoneal o intraarterial. De forma ocasional puede indicarse la inyección local directa en el tumor. La dosis y los intervalos entre inyecciones dependen de la indicación, la forma de administración, la edad y el estado del paciente. Se recomienda ajustar la dosis según la superficie corporal del paciente.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes tratados con bleomicina, deberá realizarse un estudio de la función pulmonar de forma regular, así como un examen por rayos X del tórax. Esto deberá realizarse hasta 8 semanas después del final del tratamiento. En el caso de radioterapia concomitante en el tórax, podría hacerse con más frecuencia un estudio o examen por rayos X del tórax. Un estudio de la función pulmonar, en particular la medida de la difusión del monóxido de carbono y la capacidad vital, sirve con frecuencia de diagnóstico temprano de una posible toxicidad pulmonar. Si se produce tos de origen desconocido, disnea, crepitaciones basales o una imagen reticular difusa en los rayos X del tórax, debe interrumpirse inmediatamente la administración de bleomicina, hasta que se haya descartado la toxicidad de bleomicina como una posible causa. Se aconseja la administración de antibióticos y si se requiere, de corticosteroides (por ejemplo 100 mg de hidrocortisona por vía intramuscular en forma de succinato sódico al día, durante 5 días, seguido de 10 mg de prednisolona 2 veces al día).

En caso de daño pulmonar como consecuencia de la bleomicina, no se debe administrar más bleomicina. Aunque la toxicidad pulmonar con bleomicina aumenta de forma clara con una dosis acumulada de 400 U, esto también se puede producir con una dosis considerablemente menor, en particular en pacientes ancianos, pacientes con la función hepática o renal reducida, con previa afectación pulmonar, anterior a la radiación de los pulmones, y en pacientes que reciben oxígeno. En estos casos existe un factor de riesgo para toxicidad pulmonar.

En pacientes que han sido tratados con bleomicina no deberían realizarse estudios de la función pulmonar con 100% de oxígeno. Se recomienda estudios de la función pulmonar con 21% de oxígeno. Debido a los efectos de la bleomicina en el tejido pulmonar, los pacientes a los que se ha administrado el medicamento presentan mayor riesgo de desarrollar toxicidad pulmonar cuando se administra oxígeno durante una intervención quirúrgica. La exposición prolongada a concentraciones muy elevadas de oxígeno es una causa conocida de daño pulmonar, pero después de la administración de bleomicina, se puede producir daño pulmonar a concentraciones más bajas de las que normalmente se consideran seguras. Por tanto, el manejo intraoperativo óptimo requiere la administración de la fracción menor de oxígeno inspirado (FIO₂) compatible con una oxigenación adecuada.

La bleomicina debería utilizarse con extrema precaución en pacientes con cáncer de pulmón ya que estos pacientes muestran mayor incidencia de toxicidad pulmonar.

En pacientes ancianos aumenta la sensibilidad a la bleomicina. Como 2/3 de la dosis administrada de bleomicina se excreta de forma inalterada en la orina, la tasa de excreción se ve afectada en un alto grado por la función renal. Las concentraciones plasmáticas están fuertemente elevadas cuando se administran dosis normales a pacientes con trastornos de la función renal.

Este producto no deberá administrarse a pacientes embarazadas o en periodo de lactancia. Los ensayos en animales han mostrado que la bleomicina, como la mayoría de los medicamentos citostáticos, puede presentar características teratogénicas y mutagénicas. En consecuencia, tanto los hombres como las mujeres deberán tomar medidas anticonceptivas adecuadas hasta tres meses después de la interrupción del tratamiento. La toxicidad pulmonar de bleomicina parece estar relacionada con la dosis con un

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aumento destacado cuando la dosis total es superior a 400 x 10³ UI. Dosis totales superiores a 400 x 10³ UI deberán administrarse con extrema precaución.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático 5 de 13 Se han notificado casos de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico en pacientes que han recibido tratamiento concomitante con bleomicina y otros agentes antineoplásicos. Advertencias sobre excipientes Este medicamento contiene 1,54 mmol de sodio (35,4 mg) por vial de 10 ml, lo que deberá tenerse en cuenta con el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Reacciones adversas:

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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Como la mayoría de los citostáticos, la bleomicina puede producir efectos tóxicos tanto agudos como a largo plazo. Los síntomas agudos: anorexia, fatiga, náuseas y fiebre.

Trastornos cardiacos

Raras

Infarto de miocardio, enfermedad cardiaca coronaria.

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Poco frecuentes

La bleomicina produce supresión leve de la médula ósea. Puede producirse trombocitopenia leve, que desaparece rápidamente después de que el tratamiento ha finalizado. Esto es una consecuencia del aumento del gasto de plaquetas y no puede atribuirse a una reducción de la formación de trombocitos.

Trastornos del sistema nervioso

Se ha notificado parestesia e hiperestesia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes

El efecto adverso más grave es neumonía intersticial, que puede ocurrir durante, o, en casos aislados, después del final del tratamiento con bleomicina. La neumonía intersticial ocurre aproximadamente en el 10% de los pacientes que reciben bleomicina. La neumonía producida por la bleomicina puede provocar fibrosis pulmonar en casos aislados y ha producido la muerte en aproximadamente el 1% de los pacientes que reciben bleomicina.

El riesgo de toxicidad pulmonar aumenta con las dosis acumulativas. La toxicidad pulmonar puede ocurrir con dosis acumulativas muy bajas en pacientes ancianos, pacientes que han recibido radiación del tórax o que están recibiendo oxígeno.

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha insinuado que los pacientes que reciben bleomicina previamente a una operación, tienen mayor riesgo de desarrollar toxicidad pulmonar. Cuando se utiliza un porcentaje de oxígeno de más del 21%, se recomienda una reducción de la concentración del oxígeno administrado durante y después de la operación.

Se producen cambios vasculares en el pulmón, que afectan de forma parcial a la elasticidad de la pared basal. Si se produce tos de origen desconocido, disnea, crepitación basal o imagen reticular difusa en los rayos X del tórax, cualquiera de estos síntomas es una razón para suspender la administración de bleomicina hasta que se haya descartado la toxicidad de bleomicina como causa. No existe un tratamiento específico para la toxicidad pulmonar relacionada con la bleomicina. En algunos casos se han descrito un efecto beneficioso después de un tratamiento con corticosteroides.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes

La mayoría de los pacientes (hasta el 50% de los pacientes) que recibieron un tratamiento completo con bleomicina, desarrollaron daño en las mucosas o en la piel. Cuando bleomicina se combina con radiación u otros medicamentos tóxicos para las mucosas, puede potenciarse la ulceración de las mucosas. Pueden producirse efectos adversos gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, pérdida de apetito, pérdida de peso e inflamación de las mucosas (mucositis, estomatitis), principalmente con dosis altas. Pueden utilizarse antieméticos. La estomatitis raramente es grave y normalmente desaparece después de la finalización del tratamiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes

La mayoría de los pacientes (hasta el 50% de los pacientes) que recibieron un tratamiento completo con bleomicina, desarrollaron daño en la piel o en las mucosas. Estos efectos adversos normalmente se producen en la segunda o tercera semana del tratamiento y son normalmente, pero no siempre reversibles.

La pigmentación flagelada es una forma de hiperpigmentación cutánea localizada que se produce en el 8 al 38% de los pacientes que reciben bleomicina. Las lesiones están relacionadas con la dosis y se muestra como hiperpigmentación lineal que incluye prurito. Engrosamiento, hiperqueratosis, enrojecimiento, sensibilidad e inflamación de las yemas de los dedos, eritema y exantema principalmente en manos y pies, estrías, ampollas, cambios en las uñas, inflamación por la presión de lugares sensibles, tales como codos y pérdida del cabello, raramente son graves y normalmente desaparecen después de la finalización del tratamiento. También se ha notificado esclerodermia en pacientes que reciben bleomicina.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Dolor en los músculos y extremidades.

Trastornos vasculares

Se han descrito episodios de hipotensión en pacientes con enfermedad de Hodgkin, tratados con altas dosis iniciales. Puede producirse hipotensión arterial, tromboflebitis local y oclusión venosa después de la administración intravenosa.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha notificado un síndrome semejante al fenómeno de Raynaud, con isquemia que puede llegar a necrosis de las partes periféricas.

Raras

Daño en los vasos sanguíneos (por ejemplo, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, trastornos de la circulación cerebral, inflamación de los vasos sanguíneos del cerebro, denominado síndrome urémico hemolítico).

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes

Se han observado en aproximadamente el 1% de los pacientes, principalmente en pacientes con linfoma, reacciones graves de hipersensibilidad/idiosincrasias similares a anafilaxia clínica. Las reacciones anafilácticas pueden ser inmediatas o retrasarse varias horas, y normalmente ocurren después de la primera o segunda dosis. Consiste en hipotensión, confusión mental, fiebre, escalofríos, respiración sibilante y puede ser mortal. El tratamiento es sintomático e incluye expansión del volumen, agentes presores, antihistamínicos y corticosteroides.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Puede provocar espermatozoides aneuploides durante y justo después de la quimioterapia con bleomicina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes

Puede producirse fiebre a las 2 a 6 horas después de la primera inyección. En caso de que continúe la fiebre podría ser necesario administrar antitérmicos. La incidencia de aparición de fiebre disminuye con las siguientes inyecciones.

Puede producirse dolor en el lugar de la inyección o en el área de tumor después de la administración intravenosa o intracavitaria.

Si se utiliza la bleomicina como parte de una pauta de dosificación de quimioterapia múltiple, deberá tenerse en cuenta la toxicidad de bleomicina para la selección y dosificación de otros citostáticos con toxicidad similar.

Puede requerirse modificaciones y cambios de dosis si se administran otros citostáticos. Se han notificado reacciones agudas con hiperpirexia y colapso cardiorrespiratorio después de inyecciones intravenosas con dosis mayores que las recomendadas.

Raras

Raramente se ha notificado hipotensión, hiperpirexia y casos de muerte relacionados con el medicamento después de la administración intracavitaria de bleomicina.

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.

Alta diferenciación normalmente reacciona mejor que los anaplásicos

Interacciones:

Digoxina:

Existen informes de casos de reducción del efecto de la digoxina como resultado de la reducción de la biodisponibilidad oral cuando se combina con bleomicina.

Fenitoína y fosfenitoína:

Existen informes de casos de reducción de los niveles de fenitoína cuando se combina con bleomicina. Existe riesgo de exacerbación de las convulsiones por la disminución de la absorción digestiva de fenitoína debido a los medicamentos citotóxicos, o aumento de la toxicidad o pérdida de eficacia del citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático producido por fenitoína. No se recomienda el uso concomitante.

Alcaloides de la vinca:

En pacientes con carcinoma testicular tratados con una combinación de bleomicina y alcaloides de la vinca, se ha descrito un síndrome semejante al fenómeno de Raynaud: isquemia de las partes periféricas del cuerpo, que puede llegar a producir necrosis (dedos de las manos, dedos de los pies, nariz).

Vacunas vivas:

La vacunación con vacunas vivas tales como la vacuna de la fiebre amarilla, al utilizarse en combinación con agentes quimioterápicos inmunosupresores, ha provocado infecciones graves y mortales. Este riesgo aumenta en sujetos que por su enfermedad subyacente ya están inmunodeprimidos. Usar una vacuna inactivada si existe (poliomielitis). Esta combinación no debe utilizarse. Sustancias nefrotóxicas, como por ejemplo cisplatino: El daño renal inducido por el cisplatino puede producir un descenso del aclaramiento de bleomicina. En pacientes que reciben bleomicina y cisplatino se ha notificado un aumento de la toxicidad pulmonar, en algunos casos mortal.

Oxígeno:

La administración de oxígeno durante la anestesia puede producir fibrosis pulmonar. Los pacientes que han sido tratados con bleomicina, presentan mayor riesgo de toxicidad pulmonar cuando se administra oxígeno puro durante una operación. Se recomienda la reducción de la concentración de oxígeno durante la operación y después de la operación.

Radioterapia:

La radioterapia concomitante puede aumentar el riesgo de aparición de toxicidad pulmonar y dermatológica. Un tratamiento de radiación previo o actual del tórax es un factor importante que puede aumentar la incidencia y gravedad de toxicidad pulmonar.

Terapia combinada:

Cuando la bleomicina se usa como uno de los fármacos en regímenes de quimioterapia combinada, su toxicidad debería tenerse en cuenta a la hora de elegir y dosificar los medicamentos con un potencial tóxico similar o que produzcan nefrotoxicidad. La adición de estos fármacos puede requerir un ajuste de las dosis. Se ha descrito un aumento de toxicidad pulmonar por la administración concomitante de otros agentes con toxicidad pulmonar, por ejemplo, carmustina, mitomicina-C, ciclofosfamida y metotrexato. 6 de 13

Ciclosporina, Tacrolimus: Existe excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación.

Vitaminas:

Las vitaminas pueden disminuir la actividad de ciertos antibióticos. La bleomicina puede ser inactivada in vitro por ácido ascórbico y riboflavina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos documentados disponibles sobre el uso de bleomicina en mujeres embarazadas son insuficientes. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. En base a los resultados de estudios en animales y la eficacia farmacológica del producto, hay un riesgo potencial de anormalidades embrionales y fetales. Por lo tanto, la bleomicina no deberá utilizarse durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario. Si durante el tratamiento se produce un embarazo, deberá informarse al paciente sobre el riesgo para el bebé y deberá monitorizarse cuidadosamente. Deberá considerarse la posibilidad de asesoramiento genético. También se recomienda asesoramiento genético para pacientes que deseen tener niños después del tratamiento. Mujeres en edad fértil/anticoncepción Tanto los pacientes hombres como las pacientes mujeres deberán tomar medidas anticonceptivas adecuadas hasta tres meses después de la interrupción del tratamiento. Antes del tratamiento deberá solicitar asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides debido a la posible esterilidad irreversible por el tratamiento con bleomicina.

Lactancia

Se desconoce si la bleomicina o los metabolitos se excretan por la leche materna. Debido a los posiblemente muy dañinos efectos para el bebé, durante el tratamiento con bleomicina, la lactancia está contraindicada.

3.9.4. CISPLATINO

Radicado : 20231254080

Fecha : 27/09/2023

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

Solicitud: Mediante radicado No. 202324001932431 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 Cisplatino, forma farmacéutica solución inyectable y concentración 0,5mg/ml - (50mg/100ml) y 1mg/ml - (50mg/50ml, 10mg/10ml).

- Indicaciones:

Cisplatino está indicado como coadyuvante en el tratamiento de tumores testiculares y tumores metastáticos de ovario. Melanoma maligno y osteosarcoma, cáncer avanzado de vejiga, cáncer de ano, cáncer cervical, cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica, cáncer pulmonar de células pequeñas y no pequeñas, mesotelioma pleural maligno, cáncer de cabeza y cuello, tratamiento de primera línea de carcinoma endometrial, tratamiento de segunda línea en linfoma de Hodgkin.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el Radicado 20231254080 correspondiente al principio activo Cisplatino, forma farmacéutica solución inyectable en concentración de 0,5 mg/ml - (50 mg/100 ml) y 1 mg/ml - (50 mg/50 ml, 10 mg/10 ml), la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita la inclusión de la indicación “Cáncer metastásico de pene” en el Listado de Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS).

Como soporte allega publicación de revisión sistemática y metaanálisis (Paz y Cols 2023), en la que se evaluó la eficacia y seguridad de la quimioterapia adyuvante en comparación con la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de pene y ganglios linfáticos positivos con respecto a la sobrevida general y la sobrevida libre de enfermedad, los autores concluyen que: “La quimioterapia neoadyuvante favorece la sobrevida global en comparación con ninguna intervención. Sin embargo, no hubo diferencias al comparar quimioterapia adyuvante versus neoadyuvante o quimioterapia adyuvante versus sin intervención; La sobrevida libre de progresión tuvo una mejor respuesta con la quimioterapia adyuvante en comparación con la terapia neoadyuvante.

Resultados

Se encontraron 211 estudios y se incluyeron 7 estudios para análisis cualitativo y cuantitativo.

Sobrevida global (SG):

- Quimioterapia adyuvante vs neoadyuvante: se incluyeron 3 estudios, con 288 participantes. Encontraron un HR combinado de 1,41 (0,99-2,02) I2: 0 %. No hubo diferencias estadísticamente significativas, pero hubo una tendencia a favor de la quimioterapia adyuvante.
- Quimioterapia adyuvante versus ninguna intervención: se incluyeron 4 estudios para evaluar la sobrevida global; con un total de 778 pacientes, se estimó un HR de 0,95 (0,48–1,89) I2: 75%; por lo que no hubo diferencias entre estas 2 intervenciones.
- Quimioterapia neoadyuvante versus ninguna intervención: se incluyeron 2 estudios, con un total de 211 pacientes. Con un HR 0,36 (0,27-0,49) I2: 90 % se encontraron pruebas a favor de la quimioterapia neoadyuvante.

Sobrevida libre de progresión:

- Quimioterapia neoadyuvante vs adyuvante: se incluyeron 2 estudios con un total de 248 pacientes que mostraron un HR 1,63 (1,09–2,44) I2: 0% a favor de la terapia adyuvante.

Efectos adversos.

Solo 1 estudio presentó la comparación de efectos adversos entre las 2 terapias. No hubo información suficiente para realizar un análisis de efectos adversos grado 3-4. Se encontraron porcentajes similares de presentación de efectos adversos entre las 2 terapias en este estudio. Las principales alteraciones hematológicas fueron anemia y

neutropenia, con 6,3% y 25,5%, respectivamente. Por otro lado, las principales alteraciones no hematológicas fueron la alopecia, con un 12,7%, y la diarrea, con un 6,3%.

Los propios actores del metaanálisis reconocen las limitaciones relacionadas con el diseño, tamaño de muestra y heterogeneidad de los estudios incluidos y sugieren la realización de estudios con adecuado diseño para hacer recomendaciones.

Adicionalmente, allega publicación de un ensayo clínico fase II (Pagliaro y Cols 2010) que evaluó el tratamiento con 4 ciclos de paclitaxel, cisplatino e ifosfamida (TIP) como terapia neoadyuvante en pacientes con metástasis clínicas de LN N2 o N3. Fueron enrolados 30 pacientes, de los cuales 23 (76,7%) completaron los cuatro ciclos de quimioterapia planificados. Los otros 7 pacientes interrumpieron la quimioterapia después de uno a tres ciclos; las razones fueron la rápida progresión del tumor (3 pacientes), la hipersensibilidad al paclitaxel (1 paciente), un evento cardíaco (1 paciente) y la decisión del paciente de no recibir más tratamiento (2 pacientes).

Tasa de respuesta convencional: Se lograron tres Respuestas completa (CR) y 12 Respuestas parciales (PR), para una probabilidad de respuesta empírica general de 0,50 (IC del 95 %, 0,31 a 0,69). Nueve de los 30 pacientes (30,0%) tenían enfermedad estable y la enfermedad progresa en los seis restantes (20,0%).

Sobrevida: veinte de los 30 pacientes fallecieron, con una mediana de tiempo hasta progresión (TTP) de 8,1 meses (IC del 95 %, 5,4 a 50) y SG de 17,1 meses (IC del 95 %, 10,3 a 60). La mediana del tiempo de seguimiento de los 10 pacientes sobrevivientes fue de 34 meses (rango, 14 a 59 meses). Diecisiete de las 20 muertes se atribuyeron a cáncer de pene metastásico progresivo, una fue causada por sangrado postoperatorio (en este caso particular, la cirugía se realizó fuera del protocolo de estudio especificado y después de la progresión de la enfermedad), y las otras muertes fueron por causas no relacionadas o desconocidas en pacientes sin evidencia clínica de tumor (10 meses y 36 meses, respectivamente).

La Sala considera que el soporte clínico allegado es insuficiente para proponer alguna conclusión con respecto al balance beneficio-riesgo, por lo anterior, recomienda solicitar al nominador del UNIRS de la referencia para que presente información clínica adicional que incluya en lo posible los resultados de la experiencia de uso en Colombia, la comparación con los desenlaces de la historia natural de la enfermedad y los registros históricos en Colombia, información que permita reducir la incertidumbre en relación con el balance beneficio-riesgo de la quimioterapia propuesta en los UNIRS solicitados.

3.9.5. PACLITAXEL

Radicado : 20231254076
Fecha : 27/09/2023
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: Mediante radicado No. 202324001930201 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 Paclitaxel, forma farmacéutica: Polvo liofilizado, solución inyectable, soluciones y Concentración: 100mg, 6mg, 300mg, 30mg:

- Indicaciones:

Paclitaxel está indicado como terapia de primera línea y subsecuente para el tratamiento de **carcinoma avanzado del ovario**. Como terapia de primera línea, paclitaxel está indicado en combinación con cisplatino.

Paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer nódulo - positivo de mama, el cual es administrado secuencialmente a la quimioterapia estándar de combinación que contiene doxorubicina.

Paclitaxel está indicado para el tratamiento de **cáncer de mama** después del fracaso de una quimioterapia combinada para la enfermedad metastásica o recaída después de 6 meses de quimioterapia auxiliar. La terapia previa debiera haber incluido una antraciclina, a menos que haya sido contraindicada clínicamente. paclitaxel, en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de **cáncer de células no - pequeñas del pulmón** en pacientes que no son candidatos para cirugía potencialmente curativa y/o terapia con radiación.

Acta no. 24 de 2014 numeral 3.8.3. El cáncer de mama metastásico paclitaxel ligado a albúmina está indicado para tratar el cáncer de mama en caso de fracasar la quimioterapia combinada para la enfermedad metastásica o la recidiva dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante. El tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina, a menos que ésta esté clínicamente contraindicada. El cáncer de pulmón no microcítico paclitaxel ligado a albúmina está indicado como alternativo en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en combinación con carboplatino en pacientes que no son candidatos para cirugía curativa o terapia de radiación. **adenocarcinoma de páncreas metastásico**: paclitaxel ligado a albúmina está indicado para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico en combinación con gemcitabina.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el Radicado 20231254076 correspondiente al principio activo Paclitaxel, forma farmacéutica polvo liofilizado, solución inyectable en concentración de 100 mg, 6 mg, 300 mg, 30 mg, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita la inclusión de la indicación “**Cáncer metastásico de pene**” en el Listado de Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS).

Como soporte allega publicación de revisión sistemática y metaanálisis (Paz y Cols 2023), en la que se evaluó la eficacia y seguridad de la quimioterapia adyuvante en comparación con la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de pene y ganglios linfáticos positivos con respecto a la sobrevida general y la sobrevida libre de enfermedad, los autores concluyen que: “La quimioterapia neoadyuvante favorece la sobrevida global en comparación con ninguna intervención. Sin embargo, no hubo diferencias al comparar

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

quimioterapia adyuvante versus neoadyuvante o quimioterapia adyuvante versus sin intervención; La sobrevida libre de progresión tuvo una mejor respuesta con la quimioterapia adyuvante en comparación con la terapia neoadyuvante.

Resultados

Se encontraron 211 estudios y se incluyeron 7 estudios para análisis cualitativo y cuantitativo.

Sobrevida global (SG):

- Quimioterapia adyuvante vs neoadyuvante: se incluyeron 3 estudios, con 288 participantes. Encontraron un HR combinado de 1,41 (0,99-2,02) I2: 0 %. No hubo diferencias estadísticamente significativas, pero hubo una tendencia a favor de la quimioterapia adyuvante.
- Quimioterapia adyuvante versus ninguna intervención: se incluyeron 4 estudios para evaluar la sobrevida global; con un total de 778 pacientes, se estimó un HR de 0,95 (0,48–1,89) I2: 75%; por lo que no hubo diferencias entre estas 2 intervenciones.
- Quimioterapia neoadyuvante versus ninguna intervención: se incluyeron 2 estudios, con un total de 211 pacientes. Con un HR 0,36 (0,27-0,49) I2: 90 % se encontraron pruebas a favor de la quimioterapia neoadyuvante.

Sobrevida libre de progresión:

- Quimioterapia neoadyuvante vs adyuvante: se incluyeron 2 estudios con un total de 248 pacientes que mostraron un HR 1,63 (1,09–2,44) I2: 0% a favor de la terapia adyuvante.

Efectos adversos.

Solo 1 estudio presentó la comparación de efectos adversos entre las 2 terapias. No hubo información suficiente para realizar un análisis de efectos adversos grado 3-4. Se encontraron porcentajes similares de presentación de efectos adversos entre las 2 terapias en este estudio. Las principales alteraciones hematológicas fueron anemia y neutropenia, con 6,3% y 25,5%, respectivamente. Por otro lado, las principales alteraciones no hematológicas fueron la alopecia, con un 12,7%, y la diarrea, con un 6,3%.

Los propios actores del metaanálisis reconocen las limitaciones relacionadas con el diseño, tamaño de muestra y heterogeneidad de los estudios incluidos y sugieren la realización de estudios con adecuado diseño para hacer recomendaciones.

Adicionalmente, allega publicación de un ensayo clínico fase II (Pagliaro y Cols 2010) que evaluó el tratamiento con 4 ciclos de paclitaxel, cisplatino e ifosfamida (TIP) como terapia neoadyuvante en pacientes con metástasis clínicas de LN N2 o N3. Fueron enrolados 30 pacientes, de los cuales 23 (76,7%) completaron los cuatro ciclos de quimioterapia planificados. Los otros 7 pacientes interrumpieron la quimioterapia después de uno a tres ciclos; las razones fueron la rápida progresión del tumor (3 pacientes), la hipersensibilidad

al paclitaxel (1 paciente), un evento cardíaco (1 paciente) y la decisión del paciente de no recibir más tratamiento (2 pacientes).

Tasa de respuesta convencional: Se lograron tres Respuestas completa (CR) y 12 Respuestas parciales (PR), para una probabilidad de respuesta empírica general de 0,50 (IC del 95 %, 0,31 a 0,69). Nueve de los 30 pacientes (30,0%) tenían enfermedad estable y la enfermedad progresa en los seis restantes (20,0%).

Sobrevida: veinte de los 30 pacientes fallecieron, con una mediana de tiempo hasta progresión (TTP) de 8,1 meses (IC del 95 %, 5,4 a 50) y SG de 17,1 meses (IC del 95 %, 10,3 a 60). La mediana del tiempo de seguimiento de los 10 pacientes sobrevivientes fue de 34 meses (rango, 14 a 59 meses). Diecisiete de las 20 muertes se atribuyeron a cáncer de pene metastásico progresivo, una fue causada por sangrado postoperatorio (en este caso particular, la cirugía se realizó fuera del protocolo de estudio especificado y después de la progresión de la enfermedad), y las otras muertes fueron por causas no relacionadas o desconocidas en pacientes sin evidencia clínica de tumor (10 meses y 36 meses, respectivamente).

La Sala considera que el soporte clínico allegado es insuficiente para proponer alguna conclusión con respecto al balance beneficio-riesgo, por lo anterior, recomienda solicitar al nominador del UNIRS de la referencia para que presente información clínica adicional que incluya en lo posible los resultados de la experiencia de uso en Colombia, la comparación con los desenlaces de la historia natural de la enfermedad y los registros históricos en Colombia, información que permita reducir la incertidumbre en relación con el balance beneficio-riesgo de la quimioterapia propuesta en los UNIRS solicitados.

3.9.6. IFOSFAMIDA

Radicado : 20231254077

Fecha : 27/09/2023

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

Solicitud: Mediante radicado No. 202324001930911 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 Ifosfamida, forma farmacéutica: Polvos, Polvo liofilizado, Polvo estéril para reconstruir a solución para infusión y Concentración: 1000 mg, 2000 mg:

- Indicaciones:

Ifosfamida está indicada como coadyuvante en el tratamiento de leucemias agudas y crónicas, linfomas, mieloma múltiple, formas avanzadas de micosis fungoides, neuroblastoma, carcinoma de ovario, pulmón, mama, sarcomas, timoma, cáncer de cérvix y tumores germinale

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el Radicado 20231254077 correspondiente al principio activo Ifosfamida, forma farmacéutica polvo liofilizado, para reconstruir a solución para infusión en concentración de 1000 mg, 2000 mg, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la Comisión Revisora encuentra que se solicita la inclusión de la indicación “*Cáncer metastásico de pene*” en el Listado de Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS).

Como soporte allega publicación de revisión sistemática y metaanálisis (Paz y Cols 2023), en la que se evaluó la eficacia y seguridad de la quimioterapia adyuvante en comparación con la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de pene y ganglios linfáticos positivos con respecto a la sobrevida general y la sobrevida libre de enfermedad, los autores concluyen que: “La quimioterapia neoadyuvante favorece la sobrevida global en comparación con ninguna intervención. Sin embargo, no hubo diferencias al comparar quimioterapia adyuvante versus neoadyuvante o quimioterapia adyuvante versus sin intervención; La sobrevida libre de progresión tuvo una mejor respuesta con la quimioterapia adyuvante en comparación con la terapia neoadyuvante.

Resultados

Se encontraron 211 estudios y se incluyeron 7 estudios para análisis cualitativo y cuantitativo.

Sobrevida global (SG):

- Quimioterapia adyuvante vs neoadyuvante: se incluyeron 3 estudios, con 288 participantes. Encontraron un HR combinado de 1,41 (0,99-2,02) I2: 0 %. No hubo diferencias estadísticamente significativas, pero hubo una tendencia a favor de la quimioterapia adyuvante.
- Quimioterapia adyuvante versus ninguna intervención: se incluyeron 4 estudios para evaluar la sobrevida global; con un total de 778 pacientes, se estimó un HR de 0,95 (0,48–1,89) I2: 75%; por lo que no hubo diferencias entre estas 2 intervenciones.
- Quimioterapia neoadyuvante versus ninguna intervención: se incluyeron 2 estudios, con un total de 211 pacientes. Con un HR 0,36 (0,27-0,49) I2: 90 % se encontraron pruebas a favor de la quimioterapia neoadyuvante.

Sobrevida libre de progresión:

- Quimioterapia neoadyuvante vs adyuvante: se incluyeron 2 estudios con un total de 248 pacientes que mostraron un HR 1,63 (1,09–2,44) I2: 0% a favor de la terapia adyuvante.

Efectos adversos.

Solo 1 estudio presentó la comparación de efectos adversos entre las 2 terapias. No hubo información suficiente para realizar un análisis de efectos adversos grado 3-4. Se encontraron porcentajes similares de presentación de efectos adversos entre las 2 terapias en este estudio. Las principales alteraciones hematológicas fueron anemia y neutropenia, con 6,3% y 25,5%, respectivamente. Por otro lado, las principales alteraciones no hematológicas fueron la alopecia, con un 12,7%, y la diarrea, con un 6,3%.

Los propios actores del metaanálisis reconocen las limitaciones relacionadas con el diseño, tamaño de muestra y heterogeneidad de los estudios incluidos y sugieren la realización de estudios con adecuado diseño para hacer recomendaciones.

Adicionalmente, allega publicación de un ensayo clínico fase II (Pagliaro y Cols 2010) que evaluó el tratamiento con 4 ciclos de paclitaxel, cisplatino e ifosfamida (TIP) como terapia neoadyuvante en pacientes con metástasis clínicas de LN N2 o N3. Fueron enrolados 30 pacientes, de los cuales 23 (76,7%) completaron los cuatro ciclos de quimioterapia planificados. Los otros 7 pacientes interrumpieron la quimioterapia después de uno a tres ciclos; las razones fueron la rápida progresión del tumor (3 pacientes), la hipersensibilidad al paclitaxel (1 paciente), un evento cardíaco (1 paciente) y la decisión del paciente de no recibir más tratamiento (2 pacientes).

Tasa de respuesta convencional: Se lograron tres Respuestas completa (CR) y 12 Respuestas parciales (PR), para una probabilidad de respuesta empírica general de 0,50 (IC del 95 %, 0,31 a 0,69). Nueve de los 30 pacientes (30,0%) tenían enfermedad estable y la enfermedad progresa en los seis restantes (20,0%).

Sobrevida: veinte de los 30 pacientes fallecieron, con una mediana de tiempo hasta progresión (TTP) de 8,1 meses (IC del 95 %, 5,4 a 50) y SG de 17,1 meses (IC del 95 %, 10,3 a 60). La mediana del tiempo de seguimiento de los 10 pacientes sobrevivientes fue de 34 meses (rango, 14 a 59 meses). Diecisiete de las 20 muertes se atribuyeron a cáncer de pene metastásico progresivo, una fue causada por sangrado postoperatorio (en este caso particular, la cirugía se realizó fuera del protocolo de estudio especificado y después de la progresión de la enfermedad), y las otras muertes fueron por causas no relacionadas o desconocidas en pacientes sin evidencia clínica de tumor (10 meses y 36 meses, respectivamente).

La Sala considera que el soporte clínico allegado es insuficiente para proponer alguna conclusión con respecto al balance beneficio-riesgo, por lo anterior, recomienda solicitar al nominador del UNIRS de la referencia para que presente información clínica adicional que incluya en lo posible los resultados de la experiencia de uso en Colombia, la comparación con los desenlaces de la historia natural de la enfermedad y los registros históricos en Colombia, información que permita reducir la incertidumbre en relación con el balance beneficio-riesgo de la quimioterapia propuesta en los UNIRS solicitados.

3.9.7. GEMCITABINA

Radicado : 20231254399
Fecha : 27/09/2023
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202324001931391 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 Gemcitabina, forma farmacéutica Polvo Liofilizado_Solución inyectable y concentración 10 mg, 200 mg, 1000 mg.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Indicaciones:**

- Gemcitabina está indicado como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con **cáncer pulmonar** de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico.
- Para el tratamiento de pacientes con **adenocarcinoma de páncreas** localmente avanzado o metastásico.
- Para pacientes con **cáncer pancreático refractario al 5-fu**.
- Tratamiento de **cáncer de pulmón de células no pequeñas** localmente avanzado metastásico y/o asociado a cisplatino.
- Tratamiento del cáncer de mama solo o en combinación.
- Tratamiento de **carcinoma epitelial de ovario** recurrente que ha recaído después de una terapia basada en platinos.
- Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con **cáncer de vejiga** avanzado o metastásico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado No. 20231254399 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita inclusión en Listado de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para gemcitabina polvo liofilizado solución inyectable por 10 mg, 200 mg y 1000 mg, en la indicación “*carcinoma naso-faríngeo metastásico o recurrente*”.

Como soporte allega publicación de estudio NCT01528618 (GEM20110714, A Randomized, Multicenter Phase III Clinical Trial Comparing Gemcitabine and Cisplatin With 5-Fluorouracil and Cisplatin in the Treatment of Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma (NPC), Hong y cols 2021) de fase 3, incluyó 362 pacientes con carcinoma nasofaríngeo estadio IV confirmado, recientemente diagnosticado o carcinoma nasofaríngeo recurrente no apto para tratamiento local que fueron asignados aleatoriamente para recibir GP (gemcitabina 1 g/m² una vez al día los días 1 y 8 y cisplatino 80 mg/m² una vez al día el día 1; n = 181) o FP (fluorouracilo 4 g/m² en infusión intravenosa continua durante 96 horas y cisplatino 80 mg/m² una vez al día el día 1; n = 181) una vez cada 21 días durante un máximo de seis ciclos, o hasta progresión de la enfermedad, muerte, toxicidades intolerables o decisión del médico o del paciente. Después de una mediana de tiempo de seguimiento de 69,5 meses con Gemcitabina y Cisplatino (GP) y 69,7 meses con Fluorouracilo y Cisplatino (FP), ocurrieron 148 (81,8 %) y 166 (91,7%) muertes en los grupos de GP y FP, respectivamente. El cociente de riesgos instantáneos estimado para la sobrevivencia global (SG) fue de 0,72 (IC del 95 %, 0,58 a 0,90; P bilateral = 0,004). La mediana de SG fue de 22,1 meses (IC del 95 %, 19,2 a 25,0 meses) con GP versus 18,6 meses (IC del 95 %, 15,4 a 21,7 meses) con FP. Las probabilidades de SG a 1, 3 y 5 años fueron 79,9 % frente a 71,8 %, 31,0 % frente a 20,4 % y 19,2 % frente a 7,8 %, respectivamente.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

También allega publicación de estudio NCT01872962 (Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma, Zhang y cols 2019), de fase 3, que incluyó 480 pacientes con carcinoma nasofaríngeo locorregionalmente avanzado que fueron asignados aleatoriamente para recibir quimioterapia de inducción con gemcitabina (dosis de 1 g por metro cuadrado de superficie corporal los días 1 y 8) más cisplatino (80 mg por metro cuadrado el día 1), administrado cada 3 semanas durante tres ciclos, más quimioradioterapia (cisplatino a una dosis de 100 mg por metro cuadrado cada 3 semanas durante tres ciclos concurrente más radioterapia de intensidad modulada)(n= 242) o terapia estándar de quimioradioterapia (n= 238). Después de seguimiento medio de 42,7 meses, la sobrevida libre de recurrencia a los 3 años fue del 85,3% en el grupo que recibió quimioterapia de inducción y 76,5% en el grupo de terapia estándar (HR: 0,51; IC- 95 %, 0,34 a 0,77; P = 0,001); la sobrevida global a los 3 años fue del 94,6 % y el 90,3 %, respectivamente (HR 0.43; IC 95%, 0.24 a 0.77). Un total de 96,7% de los pacientes completaron tres ciclos de quimioterapia de inducción. La incidencia de eventos adversos agudos de grado 3 o 4 fue del 75,7% en el grupo de quimioterapia de inducción y del 55,7 % en el grupo de terapia estándar, con una mayor incidencia de neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas y vómitos en el grupo de quimioterapia de inducción. La incidencia de efectos tóxicos tardíos de grado 3 o 4 fue del 9,2 % en la quimioterapia de inducción y 11,4% en el grupo de terapia estándar.

Allega publicación de revisión sistemática con meta-análisis (Yan y cols 2022. Comparison Efficacy and Safety of Gemcitabine plus Cisplatin and 5- Fluorouracil plus Cisplatin for Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Meta-Analysis and Systematic Review), en la que se identificaron 10 estudios, que evaluaron la eficacia de gemcitabina más cisplatino (GP) y 5-fluoracilo más cisplatino (PF) en pacientes con metástasis de carcinoma nasofaríngeo a distancia (NPC), así como su seguridad. Los autores reportan que encontraron que GP y PF producen efectos similares en la sobrevida libre de progresión (PFS) y la sobrevida libre de metástasis a distancia (DMFS). Sin embargo, en el grupo de GP se observaron más efectos secundarios hematológicos, sin una diferencia significativa en las reacciones gastrointestinales. Resultados que, según los autores, sugieren que la GP tiene una eficacia y seguridad similares a las de PF en el tratamiento de pacientes con metástasis NPC. Así mismo, reportan que la tasa de respuesta clínica de los pacientes tratados con GP fue mejor que la de PF (RR= 1,22, IC 95% (1.03–1.44), P= 0.02), lo cual es consistente con otros ensayos clínicos.

Informa que varias guías de práctica clínica ampliamente reconocidas incluyen el uso de gemcitabina en estos pacientes (National Comprehensive Cancer Network del año 2022, las guías ESMO – EURACAN del 2023, y el Cargon Medical Benefits Management del 2023) y manifiesta que en Colombia se ha tenido una experiencia favorable, sin presentar datos al respecto.

Adicionalmente, la Sala encuentra que la terapia que actualmente se considera estándar es cisplatino más gemcitabina, la cual es la terapia de comparación en varios estudios recientes (Captain-1st estudio camrelizumab y Jupiter-02 estudio toripalimab).

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por lo anterior y de acuerdo con el Artículo 95 de la Resolución 1885 del 2018, la Sala recomienda aprobar la inclusión de la indicación: *“en combinación con cisplatino para el tratamiento de pacientes con carcinoma naso-faríngeo metastásico o recurrente”* en los Registro Sanitarios de los medicamentos cuya composición sea gemcitabina polvo liofilizado y solución inyectable por 10 mg/mL, 200 mg, 1000 mg y 2000 mg, con la siguiente información:

Indicaciones:

Está indicado en combinación con cisplatino para el tratamiento de pacientes con carcinoma naso-faríngeo metastásico o recurrente.

Dosificación y grupo etario:

Régimen de dosificación propuesto: (

Estudio Drs. Y. Zhang, L. Chen, G.-Q. Hu) Gemcitabina a dosis de 1000 mg por metro cuadrado de superficie corporal IV los días 1 y 8 y cisplatino a dosis de 80 mg por metro cuadrado de superficie corporal IV el día 1, cada 3 semanas durante tres ciclos.

Grupo etario:

Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico histológico de carcinoma nasofaríngeo no queratinizante, sin tratamiento previo para el cáncer, con enfermedad avanzada sin compromiso metastásico a distancia, recién diagnosticada en estadios III a IVB.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a alguno de los excipientes de la formulación.
precauciones y advertencias: advertencias y precauciones especiales de uso: se ha demostrado que la prolongación del tiempo de infusión y el aumento de la frecuencia de dosificación aumenta la toxicidad.

- **Toxicidad hematológica:** la gemcitabina puede suprimir la función de la médula ósea como se manifiesta por la leucopenia, trombocitopenia y anemia: los pacientes que reciben gemcitabina deben controlarse antes de cada dosis para detectar plaquetas, recuentos de leucocitos y granulocitos, la suspensión o modificación de la terapia debe ser considerada cuando se detecta una depresión de la médula ósea inducida por fármacos, sin embargo, la mielosupresión es de corta duración y por lo general no produce una reducción de la dosis y raramente en discontinuación de la misma. Los recuentos de sangre periférica pueden continuar deteriorándose después de la administración de gemcitabina, en pacientes con alteración de la función de la médula ósea, el tratamiento debe empezar con cautela, al igual que con otros tratamientos citotóxicos. El riesgo de toxicidad a la médula ósea acumulada, debe considerarse la supresión cuando el tratamiento con gemcitabina se administra junto con otros fármacos citotóxicos.
- **Insuficiencia hepática y renal:** gemcitabina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con función renal deteriorada, ya que no hay información suficiente de estudios clínicos para permitir recomendación de dosis clara para esta población de pacientes. la administración de gemcitabina en

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes con metástasis hepáticas concurrentes o un preexistente historial médico de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede llevar a la exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente. La evaluación de laboratorio de la función renal y hepática (incluidas las pruebas virológicas) debe ser realizada periódicamente.

- Se ha notificado toxicidad de vacunas en vivo, en el caso de la vacuna contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas no se recomiendan en pacientes tratados con gemcitabina.
- Sistema nervioso: se ha informado en pacientes con síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES) consecuencias en pacientes que reciben gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Fueron reportadas hipertensión aguda y actividad convulsiva en pacientes con este síndrome aunque otros síntomas como dolor de cabeza, letargo, confusión y ceguera también pueden estar presentes. La gemcitabina debe suspenderse permanentemente y deben ser llevado a cabo medidas de apoyo, incluyendo control con terapia de la presión arterial y anticonvulsivantes si se desarrolla PRES durante la terapia.
- Cardiovascular: debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con gemcitabina, debe tenerse especial cuidado con pacientes que presenten antecedentes de eventos cardiovasculares. El síndrome de fuga capilar se ha notificado en pacientes que recibieron gemcitabina sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. esta condición es tratable si se reconoce precozmente y se maneja de manera apropiada, pero casos fatales han sido reportados. la condición implica hiperpermeabilidad capilar sistémica mediante el cual el fluido y las proteínas del espacio intravascular se filtran hacia el intersticio. Las características clínicas incluyen edema generalizado, aumento de peso, hipoalbuminemia, hipotensión severa, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. La gemcitabina debe ser discontinuada y se deberán tomar medidas de apoyo si se desarrolla el síndrome de fuga capilar durante la terapia. El síndrome de fuga capilar puede ocurrir en ciclos posteriores y se ha asociado en la literatura con síndrome de dificultad respiratoria del adulto.
- Efectos pulmonares: a veces graves (como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) se han notificado en asociación a la terapia con gemcitabina. La etiología de estos efectos es desconocida. Si tales efectos se desarrollan, se debe considerar la interrupción del tratamiento temprano con gemcitabina. El uso de medidas de cuidado de apoyo puede ayudar a mejorar la condición renal.
- Síndrome urémico hemolítico: los hallazgos clínicos compatibles con el síndrome urémico hemolítico (SUH) fueron raramente informados (datos posteriores a la comercialización) en pacientes que recibieron gemcitabina. este síndrome, es un trastorno potencialmente mortal, por lo que a los primeros signos de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como la caída rápida de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de bilirrubina sérica, creatinina en suero, nitrógeno ureico en sangre, o LDH deberá ser suspendida la gemcitabina. La insuficiencia renal puede no ser reversible por lo que se debe interrumpir el tratamiento y la diálisis.
- Fertilidad: en estudios de fertilidad, la gemcitabina causó hipospermatogénesis en ratones machos, por lo tanto, a los hombres que están siendo tratados con

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

gemcitabina se les aconseja no ser padres de un niño hasta 6 meses después del tratamiento y deberá buscar más consejos sobre la crioconservación del espermatozoides antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad debido a la terapia con gemcitabina.

- **Sodio:** gemcitabina 200 mg concentrado de solución para infusión contiene un máximo de 2.4 mg sodio (<1mmol) por vial. Gemcitabina 1 g solución concentrada para infusión contiene un máximo de 12.1 mg sodio (<1 mmol) por vial. Gemcitabina 2 g solución concentrada para infusión contiene un máximo de 24.2 mg de sodio por vial. esto debe tenerse en cuenta para los pacientes con una dieta controlada en sodio.
- **Fertilidad, embarazo y lactancia:** no hay datos adecuados sobre el uso de gemcitabina en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Basado en los resultados de estudios y el mecanismo de acción de la gemcitabina en animales, esta sustancia no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario, debe aconsejarse a las mujeres que no se embaracen durante el tratamiento con gemcitabina y advertir a su médico de cabecera inmediatamente, si esto ocurre después de todo. En cuanto a la lactancia, no se sabe si la gemcitabina se excreta en la leche materna pero los efectos adversos sobre el niño lactante no pueden ser excluidos. La lactancia debe interrumpirse durante la terapia de gemcitabina.
- **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** no se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, sin embargo, se ha informado que la gemcitabina causa somnolencia de leve a moderada, especialmente en combinación con el consumo de alcohol, los pacientes deben ser advertidos al momento de conducir o manejar maquinaria, hasta que se establezca que no se vuelven somnolientos.

Precauciones y advertencias:

Antes de la primera perfusión, se deberán extraer muestras de sangre a fin de comprobar que hígado y riñones funcionan lo suficientemente bien como para recibir Gemcitabina. Igualmente, antes de cada perfusión se extraerán muestras de sangre a fin de comprobar que se tienen glóbulos rojos suficientes para recibir Gemcitabina. El médico podrá decidir cambiar la dosis o retrasar el tratamiento dependiendo del estado general y si los recuentos de células sanguíneas son demasiado bajos.

Periódicamente se deberán sacar muestras de sangre a fin de comprobar cómo están funcionando los riñones y el hígado.

Se deberá tener en cuenta si anteriormente el paciente ha padecido enfermedad del hígado, del corazón, de los vasos sanguíneos o problemas con sus riñones, ya que es posible que no pueda usar Gemcitabina. Debe tomarse en cuenta si se ha recibido recientemente, o se va a recibir radioterapia, ya que la Gemcitabina puede producir una reacción precoz o tardía a la radiación. Así mismo deberá tenerse en cuenta si se ha vacunado recientemente. Si durante el tratamiento con este medicamento, se tienen síntomas como dolor de cabeza con confusión, convulsiones (crisis epilépticas) o cambios en la visión, se debe consultar de inmediato a su profesional en salud, ya que esto podría ser un efecto adverso muy raro del sistema nervioso llamado síndrome de encefalopatía posterior reversible.

Acta No. 22 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Uso en niños y adolescentes:

No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 18 años por la falta de datos de seguridad y eficacia en esta población.

Embarazo y lactancia:

Si se está embarazada o piensa quedarse embarazada, debe informarse al médico tratante, ya que se debe evitar el uso de Gemcitabina durante el embarazo. También se deberá interrumpir la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad:

Se aconseja a los hombres que no decidan tener un hijo durante el tratamiento con Gemcitabina y durante los 6 meses posteriores a éste. Puede solicitarse información sobre la conservación de esperma antes de iniciar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas:

La Gemcitabina puede causar somnolencia, especialmente si se ha consumido alcohol. Por lo tanto, se debe evitar conducir o usar máquinas hasta que se tenga la seguridad de que el tratamiento no produce somnolencia.

Así mismo la cantidad de alcohol presente en este medicamento puede alterar la habilidad para conducir o manejar máquinas.

Contenido de Etanol:

Este medicamento contiene 42.1% en volumen de etanol (alcohol) que corresponde a 421mg de etanol por cada ml de concentrado, es decir; hasta 10,5 g de etanol en cada vial de 25 ml, equivalente a 210 ml de cerveza, 88 ml de vino. Tal contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades del hígado o epilepsia. La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

Contenido de Sodio:

El vial de 1000 mg contiene 92,5 mg de sodio en cada vial. Esto equivale al 4,63% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. Esto deberá tenerse en cuenta de manera especial en pacientes con dietas bajas de sodio.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con gemcitabina más comúnmente notificadas incluyen: náuseas, con o sin vómitos, elevaciones en las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y fosfatasa alcalina, notificadas en aproximadamente el 60 % de los pacientes; proteinuria y hematuria notificadas en aproximadamente el 50% de los pacientes; disnea notificada en el 10-40 % de los pacientes (la incidencia más alta notificada en pacientes con cáncer de pulmón); se ha observado erupción cutánea de tipo alérgico en aproximadamente un 25 % de los pacientes, que está asociada a prurito en un 10% de los pacientes.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis, el tiempo de perfusión y los intervalos entre las dosis afectan a la frecuencia y severidad de las reacciones adversas. Las reacciones adversas que provocan una limitación en la dosis son las reducciones en los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos.

Datos procedentes de ensayos clínicos:

Frecuencia: 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 $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10.000$). La siguiente tabla de efectos indeseables y frecuencias se basa en datos procedentes de ensayos clínicos.

Tabla 1: Reacciones adversas de gemcitabina

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes: Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19,3 %; Grado 4 = 6 %). La supresión medular es normalmente leve a moderada y afecta principalmente al recuento de granulocitos, Trombocitopenia, Anemia Frecuentes, Neutropenia febril Muy raras, trombocitosis, Microangiopatía trombótica.
Trastornos del sistema inmunológico:	Muy raras: reacciones anafilácticas

Infecciones	Frecuentes: Infecciones Desconocida: Sepsis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: Anorexia
Trastornos del sistema nervioso:	Frecuentes: Dolor de cabeza, Insomnio, Somnolencia Poco frecuentes: Accidente cerebrovascular Muy raras: Síndrome de encefalopatía posterior reversible.
Trastornos vasculares:	Raras: Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena, Hipotensión Muy raras: Síndrome de extravasación capilar.
Trastornos cardíacos:	Poco frecuentes: Arritmias, principalmente de naturaleza supraventricular, Insuficiencia cardíaca Raras: Infarto de miocardio.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes: Disnea; normalmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento Frecuentes: Tos, Rinitis. Poco frecuentes: Neumonitis intersticial, Broncoespasmo; normalmente leve y pasajero pero puede requerir tratamiento parenteral Raras: Edema pulmonar, Síndrome de distrés respiratorio en adultos.
Trastornos gastrointestinales:	Muy frecuentes: Vómitos, Náuseas Frecuentes, Diarrea, Estomatitis y llagas en la boca, Estreñimiento Muy raros: Colitis isquémica.
Trastornos hepatobiliares:	Muy frecuentes: Elevación de las transaminasas hepáticas (AST and ALT) y fosfatasa alcalina Frecuentes, Aumento de la bilirrubina Poco frecuentes, Hepatotoxicidad grave, incluyendo insuficiencia hepática y muerte. Raras: Aumento de gamma glutamil transferasa (GGT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	Muy frecuentes: Erupción cutánea alérgica frecuente asociada con prurito, Alopecia. Frecuentes: Prurito, Sudoración Raras: Reacciones de la piel graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel, Ulceración, Formación de vesículas y ampollas, Descamación Muy raras: Necrosis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson Desconocida, Pseudocelulitis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	Frecuentes: Dolor de espalda, Mialgia
Trastornos renales y urinarios:	Muy frecuentes: Hematuria, Proteinuria leve Poco frecuentes: Insuficiencia renal, Síndrome urémico hemolítico.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: Síndrome pseudogripal, los síntomas más frecuentes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia, y anorexia. También se ha notificado tos, rinitis, malestar, sudoración, dificultades del sueño. Edema/edema periférico, incluyendo edema facial. Tras la interrupción del tratamiento el edema suele ser reversible Frecuentes: Fiebre, Astenia, Escalofríos Raras: Reacciones en el lugar de la inyección, generalmente de naturaleza leve.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Raras: Toxicidad asociada a la radioterapia, Retirada de radioterapia.

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Administración en combinación en cáncer de mama: La frecuencia de toxicidades hematológicas de Grado 3 y 4, especialmente neutropenia, aumenta cuando se usa gemcitabina en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de las reacciones adversas no se asocia con aumento de la incidencia de infecciones o acontecimientos hemorrágicos. La fatiga y neutropenia febril ocurren más frecuentemente cuando se usa gemcitabina en combinación con paclitaxel. La fatiga que no se asocia con anemia, se resuelve normalmente después del primer ciclo.

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:

Radioterapia:

Administración simultánea (administrada conjuntamente o con $\leq$ a 7 días de diferencia)

- La toxicidad asociada con este tratamiento multimodal depende de muchos factores, incluyendo dosis de gemcitabina, frecuencia de administración de gemcitabina, dosis de radiación, técnica de planificación de radioterapia, el tejido a irradiar y el volumen de irradiación teórico. Los estudios preclínicos y clínicos realizados han demostrado que gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En un único ensayo, en el que se administró gemcitabina a dosis de 1.000 mg/m² de forma concomitante con radioterapia torácica, durante seis semanas consecutivas, a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, se observó toxicidad significativa en forma de mucositis grave y con amenaza potencial para la vida, especialmente esofagitis y neumonitis, sobre todo en pacientes que recibieron grandes volúmenes de radioterapia (volumen mediano de irradiación: 4.795 cm³).

Estudios realizados con posterioridad sugieren que es posible administrar de forma concomitante dosis más bajas de gemcitabina con radioterapia con una toxicidad predecible, como un estudio en fase II en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, a los que se administraron dosis de irradiación torácica de 66 Gy con gemcitabina (600 mg/m², 4 dosis) y cisplatino (80 mg/m², 2 dosis) durante 6 semanas. No se ha determinado aún en todos los tipos de tumor el régimen óptimo de administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de irradiación.

Administración no concomitante (administrada con $\geq$ 7 días de diferencia)

- El análisis de los datos no indica ninguna potenciación de la toxicidad cuando se administra con gemcitabina más de 7 días antes o después de irradiación, exceptuando la toxicidad cutánea tardía. Los datos sugieren que puede administrarse gemcitabina cuando se hayan los efectos agudos de la irradiación o al menos una semana después de la irradiación.

Tanto en el uso concomitante como en el uso no-concomitante de gemcitabina se ha notificado daño por irradiación en los tejidos irradiados (por ejemplo, esofagitis, colitis y

neumonitis) en asociación con gemcitabina, ya sea administrada de forma simultánea o no.

Otros: No se recomienda la vacuna de la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas debido al riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal, en especial en pacientes inmunodeprimidos.

La cantidad de alcohol de este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

Por consiguiente, el presente concepto también aplica para los medicamentos cuya composición sea cisplatino, forma farmacéutica: Solución inyectable y Concentración: 0,5 mg/ml - (10 mg/ 20 ml, 50 mg/100 ml) 1 mg/ml - (50 mg/50 ml, 10 mg/10 ml), y se recomienda llamar a revisión de oficio para que incluyan la indicación *“en combinación con gemcitabina para el tratamiento de pacientes con carcinoma naso-faríngeo metastásico o recurrente”*.

Siendo las 16:00 del día 10 de septiembre de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16