

COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 21 DE 2024

**SESIÓN ORDINARIA DEL 05, 06, 08, 09, 12, 13 Y 14 DE AGOSTO DE 2024
TRAMITES PRIORIZADOS TRIBUNAL CUNDINAMARCA PARTE 4
ORDEN DEL DÍA**

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos**
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**
 - 3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.3.1. Nueva asociación**
 - 3.3.2. Nueva forma farmacéutica**
 - 3.3.3. Nueva concentración**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos**

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
Dra. Danaida Erika Sandoval Peña

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.1.2.1. UPLIZNA®

Expediente : 20234980
Radicado : 20221176084 / 20241078417
Fecha : 03/04/2024
Interesado : Horizon Therapeutics Ireland DAC

Composición:

- Cada vial contiene 100 mg de inebilizumab en 10 ml a una concentración de 10 mg/ml

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Uplizna está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con trastornos de la gama de la neuromielitis óptica (TGNMO) que son seropositivos para los anticuerpos antiacuaporina-4 de inmunoglobulina G (AQP4-IgG).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto N° 2024002245 emitido mediante acta 05 de 2023 numeral 3.1.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241078417 se solicita evaluación respuesta al Auto No. 2024002245 emitido mediante Acta No. 05 de 2023 numeral 3.1.2.3., para inebilizumab concentrado para solución para perfusión cada vial contiene 100 mg en 10 ml a una concentración de 10 mg/ml (Uplizna®). El interesado solicita evaluación farmacológica y aprobación del inserto y de la información para prescribir versión UPL-COPPI- 001(es) MAYO – 2022 allegado mediante radicado No 20241078417, además solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El interesado adiciona en inserto e ipp la información solicitada sobre lactancia y embarazo.

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

Composición:

- Cada vial contiene 100 mg de inebilizumab en 10 ml a una concentración de 10 mg/ml

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Uplizna está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con trastornos de la gama de la neuromielitis óptica (TGNMO) que son seropositivos para los anticuerpos antiacuaporina-4 de inmunoglobulina G (AQP4-IgG).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Infección activa grave, incluida una infección crónica activa como la hepatitis B.
- Tuberculosis activa o latente no tratada.
- Antecedentes de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- Estado de inmunodepresión grave
- Neoplasias activas.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad

Inebilizumab puede causar reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad como cefalea, náuseas, somnolencia, disnea, fiebre, mialgia, erupción u otros síntomas. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron más frecuentes con la primera perfusión, pero se observaron durante las perfusiones posteriores. Aunque son raras, se produjeron reacciones a la perfusión graves en los ensayos clínicos de inebilizumab

Antes de la perfusión

Se debe administrar premedicación con un corticoesteroide (p. ej., entre 80 y 125 mg de metilprednisolona por vía intravenosa o equivalente), un antihistamínico (p. ej., entre 25 y 50 mg de difenhidramina por vía oral o equivalente) y un antipirético (p. ej., entre 500 y 650 mg de paracetamol por vía oral o equivalente). En el estudio crucial, se administró un ciclo

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de 2 semanas de corticoesteroides orales (más una reducción gradual de 1 semana) al comienzo del tratamiento con inebilizumab

Durante la perfusión

Se debe vigilar al paciente para detectar reacciones relacionadas con la perfusión. Las recomendaciones de tratamiento de las reacciones a la perfusión dependen del tipo y la gravedad de la reacción. En el caso de reacciones a la perfusión potencialmente mortales, se debe interrumpir el tratamiento de forma inmediata y permanente y se debe administrar el tratamiento complementario adecuado. En el caso de reacciones a la perfusión menos graves, el tratamiento puede implicar detener temporalmente la perfusión, reducir la velocidad de perfusión y/o administrar un tratamiento sintomático.

Después de la perfusión

Se debe vigilar al paciente para detectar reacciones a la perfusión durante, al menos, una hora después de finalizar la perfusión.

Infecciones

Inebilizumab provoca una disminución del recuento de linfocitos en sangre periférica y en las concentraciones de Ig, lo que es coherente con el mecanismo de acción de la disminución de linfocitos B. También se informó de disminuciones en el recuento de neutrófilos. Por tanto, inebilizumab puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones

Se debe obtener un hemograma completo reciente (es decir, dentro de los 6 meses previos) que incluya diferenciales e inmunoglobulinas antes de iniciar el tratamiento con inebilizumab. También se recomiendan evaluaciones periódicas del RSC, incluidos diferenciales e inmunoglobulinas, durante el tratamiento y después de la interrupción de este hasta que se produzca la repleción de linfocitos B. Antes de cada perfusión de inebilizumab, se debe determinar si existe una infección importante desde el punto de vista clínico. En caso de infección, se debe retrasar la perfusión de inebilizumab hasta que se resuelva la infección. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente a su médico sobre los síntomas de infección. Se debe considerar la interrupción del tratamiento si un paciente presenta una infección oportunista grave o infecciones recurrentes si los niveles de Ig indican una alteración inmunitaria.

Las infecciones más frecuentes informadas por pacientes con TGNMO tratados con inebilizumab durante el período controlado aleatorizado (PCA) y el período abierto (PA) incluyeron infección del tracto urinario (26,2 %), nasofaringitis (20,9 %), infección del tracto respiratorio superior (15,6 %), influenza (8,9 %) y bronquitis (6,7 %).

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se ha observado riesgo de reactivación del VHB con otros anticuerpos que disminuyen el número de linfocitos B. Los pacientes con VHB crónico fueron excluidos de los ensayos clínicos con inebilizumab. Se debe realizar una prueba de detección del VHB a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con inebilizumab. Inebilizumab no se debe administrar a pacientes con hepatitis activa debido al VHB que son positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis HBsAg B (AgsHB) o el anticuerpo antinuclear de la hepatitis B (AcnHB). Los pacientes que sean portadores crónicos del VHB [AgsHB+] deben

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

consultar a un experto en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo

Virus de la hepatitis C

Los pacientes positivos para el VHB fueron excluidos de los ensayos clínicos con inebilizumab. Se requiere una prueba de detección inicial del VHC para detectar e iniciar el tratamiento antes de iniciar el tratamiento con inebilizumab.

Tuberculosis

Antes de iniciar el tratamiento con inebilizumab, se debe evaluar a los pacientes para detectar tuberculosis activa y realizar una prueba de detección de infección latente. En el caso de pacientes con tuberculosis activa o prueba de detección de tuberculosis positiva sin antecedentes de tratamiento adecuado, se debe consultar a expertos en enfermedades infecciosas antes de iniciar el tratamiento con inebilizumab.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

La LMP es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus John Cunningham (VJC) que suele ocurrir en pacientes inmunodeprimidos y que puede provocar la muerte o una discapacidad grave. Se han observado infecciones por VJC que dan lugar a LMP en pacientes tratados con otros anticuerpos que disminuyen el número de linfocitos B.

En los ensayos clínicos de inebilizumab, un participante falleció tras el desarrollo de lesiones cerebrales nuevas para las que no se pudo determinar un diagnóstico definitivo. Sin embargo, el diagnóstico diferencial incluyó un ataque atípico de TGNMO, una LMP o una encefalomielitis diseminada aguda.

Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o los resultados de las imágenes por resonancia magnética nuclear (RMN) que puedan ser indicativos de LMP. Los resultados de la RMN pueden ser evidentes antes que los signos o los síntomas clínicos. Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, progresan durante días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que provocan confusión y cambios de personalidad.

Al primer signo o síntoma indicativo de LMP, se debe suspender el tratamiento con inebilizumab hasta que se haya descartado la posibilidad de LMP. Se debe considerar una evaluación adicional, incluida la consulta con un neurólogo, una RMN, preferiblemente con contraste, pruebas del líquido cefalorraquídeo para detectar ADN del VJC y evaluaciones neurológicas repetidas. Si se confirma, se debe interrumpir el tratamiento con inebilizumab.

Neutropenia tardía

Se han informado casos de neutropenia de comienzo tardío. Aunque algunos casos fueron de grado 3, la mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2. Se han informado casos de neutropenia de comienzo tardío al menos 4 semanas después de la última perfusión de inebilizumab. Para pacientes con signos y síntomas de infección, se recomienda la medición de neutrófilos en sangre.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tratamiento de los pacientes con inmunodepresión grave

Los pacientes en un estado de inmunodepresión grave no deben recibir tratamiento hasta que se resuelva el trastorno.

Inebilizumab no se ha probado junto con otros inmunodepresores. Si se combina con otro tratamiento inmunodepresor, se debe considerar la posibilidad de un aumento de los efectos inmunodepresores.

No se han estudiado pacientes con una inmunodeficiencia congénita o adquirida conocida, incluida la infección por el VIH o la esplenectomía.

Vacunas

Todas las inmunizaciones se deben administrar según las pautas de inmunización, al menos, 4 semanas antes del inicio de inebilizumab. No se ha estudiado la eficacia y la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuados tras el tratamiento con inebilizumab y no se recomienda la inmunización con vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuados durante el tratamiento y hasta la repleción de linfocitos B.

Los lactantes de madres expuestas a inebilizumab durante el embarazo no deben recibir vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuados antes de confirmar la recuperación de los recuentos de linfocitos B en el lactante. La disminución del número de linfocitos B en estos recién nacidos expuestos puede aumentar el riesgo que presentan las vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuados. Las vacunas no vivas, según se indique, se pueden administrar antes de la recuperación del número de linfocitos B y de la disminución de la concentración de Ig, pero se debe considerar una consulta con un especialista calificado para evaluar si una respuesta inmunitaria protectora está presente.

Tiempo de repleción de linfocitos B

Se desconoce el tiempo de repleción de los linfocitos B tras la administración de inebilizumab. La disminución del número de linfocitos B hasta alcanzar un valor por debajo del límite inferior de la normalidad se mantuvo en el 94 % de los pacientes durante al menos 6 meses después del tratamiento.

Embarazo

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de inebilizumab durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se debe indicar a las pacientes que, si están embarazadas o tienen previsto quedar embarazadas mientras toman inebilizumab, deben informar a su profesional sanitario. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos (métodos que dan como resultado tasas de embarazo inferiores al 1 %) durante y hasta 6 meses después de la última administración de Uplizna.

Neoplasia maligna

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. Con base en la experiencia limitada con inebilizumab en TGNMO, los datos actuales no parecen indicar ningún aumento del riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Sin embargo, en este momento no se puede excluir el posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene 48,3 mg de sodio por dosis, que es equivalente al 2 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La actividad farmacológica y las reacciones adversas informadas hasta la fecha indican que la influencia de inebilizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

La vía de eliminación principal de los anticuerpos terapéuticos es la depuración por el sistema reticuloendotelial. Las enzimas del citocromo P450, las bombas de salida y los mecanismos de unión a proteínas no intervienen en la depuración de los anticuerpos terapéuticos. Por lo tanto, el posible riesgo de interacciones farmacocinéticas entre inebilizumab y otros medicamentos es bajo.

Vacunas

No se ha estudiado la eficacia y la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuados tras el tratamiento con inebilizumab. La respuesta a la inmunización podría verse afectada cuando disminuye el número de linfocitos B. Se recomienda que los pacientes completen las inmunizaciones antes del inicio del tratamiento con inebilizumab

Inmunodepresores

Inebilizumab se ha probado y está previsto para ser utilizado como monoterapia para esta indicación. No se dispone de datos sobre la seguridad o la eficacia de la combinación de inebilizumab con otros inmunodepresores. En el estudio crucial, se administró un ciclo de 2 semanas de corticoesteroides orales (más una reducción gradual de 1 semana) a todos los participantes después de la primera administración de inebilizumab.

El uso concomitante de inebilizumab con inmunodepresores, incluidos los corticoesteroides sistémicos, puede aumentar el riesgo de infección. Los efectos de inebilizumab sobre los linfocitos B y las inmunoglobulinas pueden persistir durante 6 meses o más después de la administración.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Al iniciar el tratamiento con inebilizumab después de otros tratamientos inmunodepresores con efectos inmunitarios prolongados o al iniciar otros tratamientos inmunodepresores con efectos inmunitarios prolongados después de inebilizumab, se debe tener en cuenta la duración y el modo de acción de estos medicamentos debido a los posibles efectos inmunodepresores aditivos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos (métodos que dan como resultado tasas de embarazo inferiores al 1 %) durante y hasta 6 meses después de la última administración de Uplizna.

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso de inebilizumab en mujeres embarazadas. Inebilizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado y se sabe que las inmunoglobulinas atraviesan la barrera placentaria. Se han notificado casos de disminución transitoria del número de infocitos B periféricos y linfocitopenia en lactantes de madres expuestas a otros anticuerpos que disminuyen el número de linfocitos B durante el embarazo.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción; sin embargo, han mostrado una disminución del número de linfocitos B en el hígado fetal de la prole.

Se debe evitar el tratamiento con inebilizumab durante el embarazo a menos que el posible beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto.

En el caso de exposición durante el embarazo, se puede prever una disminución del número de linfocitos B en los recién nacidos debido a las propiedades farmacológicas del medicamento y a los resultados de los estudios en animales. Se desconoce la posible duración de la disminución del número de linfocitos B en lactantes expuestos a inebilizumab en el útero y la repercusión de la disminución del número de linfocitos B en la seguridad y la eficacia de las vacunas. Por consiguiente, los recién nacidos deben ser vigilados para detectar una disminución del número de linfocitos B y las inmunizaciones con vacunas elaboradas con virus vivos, como la vacuna bacilo Calmette-Guérin (BCG), deben posponerse hasta que se recupere el número de linfocitos B de lactante.

Lactancia

No se ha estudiado el uso de inebilizumab en mujeres durante la lactancia. Se desconoce si inebilizumab se excreta en la leche materna. En los seres humanos, la excreción de anticuerpos IgG en la leche ocurre durante los primeros días después del nacimiento, la cual disminuye a concentraciones bajas poco tiempo después.

Por consiguiente, no se puede excluir el riesgo para el lactante durante este período corto.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Posteriormente, Uplizna se puede utilizar durante la lactancia si la situación clínica de la mujer lo requiere. Sin embargo, si la paciente fue tratada con Uplizna hasta los últimos meses del embarazo, la lactancia se puede iniciar inmediatamente después del nacimiento.

Fertilidad

Existen datos limitados sobre el efecto de inebilizumab sobre la fertilidad humana; sin embargo, los estudios en animales han demostrado una fertilidad reducida. Se desconoce la importancia clínica de estos resultados no clínicos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en pacientes tratados con inebilizumab fueron la infección del tracto urinario (26,2 %), la nasofaringitis (20,9 %), la infección del tracto respiratorio superior (15,6 %), la artralgia (17,3 %) y el dolor de espalda (13,8 %), tanto en el PCA como en el PA.

Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con inebilizumab en el PCA y el PA fueron las infecciones (11,1 %) (incluidas infecciones del tracto urinario [4,0 %] y neumonía [1,8 %]) y el TGNOM (1,8 %).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas informadas en el ensayo clínico de inebilizumab en TGNOM se enumeran en la Tabla 2 según las siguientes categorías de 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 $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 5. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio, nasofaringitis, influenza	Muy frecuentes
	Neumonía, celulitis, herpes zóster, sinusitis	Frecuentes
	Sepsis, absceso subcutáneo, bronquiolitis	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia, Neutropenia, Neutropenia de comienzo tardío	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor de espalda	Muy frecuentes
Exploraciones complementarias	Inmunoglobulinas disminuidas	Muy frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión

Inebilizumab puede causar reacciones relacionadas con la perfusión que pueden incluir cefalea, náuseas, somnolencia, disnea, fiebre, mialgia, erupción u otros síntomas. Todos los pacientes recibieron premedicación. Se observaron reacciones a la perfusión en el 9,2 % de los pacientes con TGNOM durante el primer ciclo de inebilizumab, en comparación con el 10,7 % de los pacientes tratados con placebo.

Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron más frecuentes con la primera perfusión, pero se observaron durante las perfusiones posteriores. La mayoría de las reacciones relacionadas con la perfusión que se informaron en pacientes tratados con inebilizumab fueron de intensidad leve o moderada.

Infecciones

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El 74,7 % de los pacientes con TGNOM tratados con inebilizumab en el PCA y el PA notificaron una infección. Las infecciones más frecuentes incluyeron la infección del tracto urinario (26,2 %), la nasofaringitis (20,9 %), la infección del tracto respiratorio superior (15,6 %), la influenza (8,9 %) y la bronquitis (6,7 %). Las infecciones graves informadas por más de un paciente tratado con inebilizumab fueron la infección del tracto urinario (4,0 %) y la neumonía (1,8 %).

Infecciones graves y oportunistas

Durante el PCA, no se produjeron infecciones oportunistas en ninguno de los grupos de tratamiento y se produjo una única reacción adversa infecciosa de grado 4 (neumonía atípica) en un paciente tratado con inebilizumab. Durante el PA, 2 pacientes tratados con inebilizumab (0,9 %) presentaron una infección oportunista (una de las cuales no se confirmó) y 3 pacientes tratados con inebilizumab (1,4 %) presentaron una reacción adversa infecciosa de grado 4.

Anomalías analíticas

Inmunoglobulinas disminuidas

De acuerdo con su mecanismo de acción, las concentraciones promedio de inmunoglobulina disminuyeron con la administración de inebilizumab. Al final del PCA de 6,5 meses, la proporción de pacientes con concentraciones por debajo del límite inferior de la normalidad fue la siguiente: IgA 9,8 % con inebilizumab y 3,1 % con placebo, IgE 10,6 % con inebilizumab y 12,5 % con placebo, IgG 3,8 % con inebilizumab y 9,4 % con placebo e IgM 29,3 % con inebilizumab y 15,6 % con placebo. Se informó sobre una única reacción adversa de IgG disminuidas (grado 2, durante el PA). La proporción de pacientes tratados con inebilizumab con concentraciones de IgG por debajo del límite inferior de la normalidad durante el año 1 fue del 7,4 % y, durante el año 2, fue del 9,9 %. Con una mediana de exposición de 3,2 años, la frecuencia de disminución moderada de IgG (300 a < 500 mg/dl) fue del 14,2 % y la frecuencia de disminución grave de IgG (< 300 mg/dl) fue del 3,6 %.

Recuentos disminuidos de neutrófilos

Después de 6,5 meses de tratamiento, se observaron recuentos de neutrófilos de entre $1,0-1,5 \times 10^9/l$ (grado 2) en el 7,5 % de los pacientes tratados con inebilizumab frente al 1,8 % de los pacientes tratados con placebo. Se observaron recuentos de neutrófilos de entre $0,5-1,0 \times 10^9/l$ (grado 3) en el 1,7 % de los pacientes tratados con inebilizumab frente al 0 % de los pacientes tratados con placebo. La neutropenia fue generalmente transitoria y no se asoció a infecciones graves.

Recuentos disminuidos de linfocitos

Después de 6,5 meses de tratamiento, se observó una disminución de los recuentos de linfocitos con más frecuencia en los pacientes tratados con inebilizumab que con placebo: se observaron recuentos de linfocitos de entre $500-< 800/mm^3$ (grado 2) en el 21,4 % de los pacientes tratados con inebilizumab frente al 12,5 % de los pacientes tratados con placebo. Se observaron recuentos de linfocitos entre $200-< 500/mm^3$ (Grado 3) en el 2,9 % de los

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes tratados con inebilizumab frente al 1,8 % de los pacientes tratados con placebo. Este resultado es coherente con el mecanismo de acción de la disminución de los recuentos de linfocitos B, ya que los linfocitos B son un subconjunto de la población de linfocitos.

Informe sobre sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sobre sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite que se realice una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a informar sobre las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el apéndice V.

Dosificación y Grupo etario:

Al iniciar el tratamiento con inebilizumab después de otros tratamientos inmunodepresores con efectos inmunitarios prolongados o al iniciar otros tratamientos inmunodepresores con efectos inmunitarios prolongados después de inebilizumab, se debe tener en cuenta la duración y el modo de acción de estos medicamentos debido a los posibles efectos inmunodepresores aditivos.

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del TGNMO y con acceso al apoyo médico adecuado para tratar posibles reacciones graves, como reacciones graves relacionadas con la perfusión.

Se debe vigilar al paciente para detectar reacciones durante la perfusión y al menos una hora después de finalizarla

Evaluaciones antes de la primera dosis de inebilizumab antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar pruebas para inmunoglobulinas séricas cuantitativas, recuento de linfocitos B y recuento sanguíneo completo (RSC), incluidos los diferenciales, prueba de detección del virus de la hepatitis B (VHB), prueba de detección del virus de la hepatitis C (VHC) y comienzo del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con inebilizumab, evaluar la tuberculosis activa y una prueba de detección de infección latente.

Todas las inmunizaciones se deben administrar según las pautas de inmunización al menos 4 semanas antes del inicio de inebilizumab en el caso de las vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuados.

si se cree que la pérdida de eficacia se debe a la inmunogenicidad, el médico debe realizar un seguimiento de los recuentos de linfocitos b como una medida directa del efecto clínico

Posología

Dosis iniciales

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis de carga recomendada es de 300 mg (3 viales de 100 mg) mediante una perfusión intravenosa seguida, 2 semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 300 mg.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de 300 mg mediante una perfusión intravenosa cada 6 meses. Inebilizumab está indicado para el tratamiento crónico.

Dosis retrasadas u omitidas

Si se omite una perfusión de inebilizumab, se debe administrar lo antes posible y no retrasarla hasta la siguiente dosis programada.

Premedicación para reacciones relacionadas con la perfusión

Valoración de infección

Antes de cada perfusión de inebilizumab, se debe determinar si existe una infección importante desde el punto de vista clínico. En caso de infección, se debe retrasar la perfusión de inebilizumab hasta que se resuelva la infección.

Premedicación necesaria

Se debe administrar premedicación con un corticoesteroide (p. ej., entre 80 y 125 mg de metilprednisolona por vía intravenosa o equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada perfusión de inebilizumab, un antihistamínico (p. ej., entre 25 y 50 mg de difenhidramina por vía oral o equivalente) y un antipirético (p. ej., entre 500 y 650 mg de paracetamol por vía oral o equivalente) aproximadamente entre 30 y 60 minutos antes de cada perfusión de inebilizumab.

Poblaciones especiales

Pacientes de tercera edad

Se ha administrado inebilizumab a 6 pacientes de tercera edad (≥ 65 años de edad) en estudios clínicos. Según los datos limitados disponibles, no se considera necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado inebilizumab en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave. Sin embargo, no se justifica el ajuste de la dosis basado en la función renal o hepática porque los anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina (Ig) G no se eliminan principalmente por las vías renal o hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de inebilizumab en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: Intravenosa.

No se deben agitar los viales.

Los viales se deben conservar en posición vertical.

La solución preparada se debe administrar por vía intravenosa mediante una bomba de perfusión a una velocidad creciente hasta su finalización (aproximadamente 90 minutos) a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril de baja unión a proteínas de 0,2 o 0,22 micrones de acuerdo con el programa de la Tabla 4.

Tabla 4. Velocidad de perfusión recomendada para la administración cuando se diluye en una bolsa intravenosa de 250 ml

Tiempo transcurrido (minutos)	Velocidad de perfusión (ml/hora)
0-30	42
31-60	125
61-finalización	333

Consulte las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N170 y 11.3.14.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
L04AG10	INEBILIZUMAB	SOLUCIÓN INYECTABLE	10 mg / mL (Vial x 10 mL)

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 1,0 del producto UPLIZNA 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 inebilizumab como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002 y recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

3.1.2.2. TECVAYLY® 10 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20235913
Radicado : 20221186010 / 20241097920
Fecha : 23/04/2024
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

- Cada mL de solución inyectable contiene 10 mg de Teclistamab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

TECVAYLY® está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor de la proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto N° 2024002238 emitido mediante acta 05 de 2023 numeral 3.1.2.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221186010 / 20241097920 se presenta respuesta al Auto N° 2024002238 emitido mediante Acta No. 05 de 2023 numeral 3.1.2.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para teclistamab solución inyectable 10 mg/ml (Tecvayly®) en la indicación *“...monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor de la proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38”*; también solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002 y aprobación de información para prescribir e inserto.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En relación con la evaluación farmacológica en el mencionado Auto se conceptuó que “...si bien los resultados de los estudios presentados son prometedores, se hace necesario esperar resultados de los estudios clínicos fase 3 que se encuentran en curso, con el fin de establecer el real balance beneficio/riesgo del producto en la indicación solicitada”.

En la respuesta al Auto el interesado argumenta que existe una necesidad médica insatisfecha para estos pacientes, que el medicamento ha recibido aprobación en países de referencia y recomendaciones de expertos.

Presenta datos del estudio clínico NCT04557098 (MajesTEC-1) con mayor tiempo de seguimiento (30,4 meses, corte 22 de agosto de 2023), que informan que el 60.3% discontinuaron el tratamiento, 56.4% fallecieron y 4.2% retiraron el consentimiento; como resultado principal de eficacia se reporta tasa de respuesta global de 63%; también reporta respuesta completa de 46.1%, mediana de duración de respuesta de 24 meses, mediana de sobrevida libre de progresión 11.4 meses y mediana de sobrevida global de 22.2 meses, lo que permite proponer una respuesta duradera y sugiere ventajas en comparaciones indirectas respecto a estudios con otros fármacos. También reporta mejoras en las evaluaciones de calidad de vida, por ejemplo con el instrumento EORTC-QLQ-C30 incremento de 7.6 puntos (desviación estándar DE 28.1) en el ciclo 6 y 12.7 (DE 29.9) en el ciclo 12 respecto a la línea de base, también mejoró aspectos claves en la calidad de vida de los pacientes desde la línea base hasta el ciclo 12 en donde el 46.5% de los pacientes reportó una mejoría en el estatus global de salud, 30.2% reportó mejoría en la funcionalidad física, 51.2% reportó mejoría en fatiga y 55.8% en la escala del dolor.

Todos los pacientes presentaron algún tipo de evento adverso, 93.3% relacionado con el medicamento, 69.1% fueron serios, 33.3% fueron serios relacionados con el medicamento, 95% fueron grado tres o mayor; los eventos adversos involucraron al sistema sanguíneo y linfático, alteraciones del estado general, infecciones, sistema inmune, gastrointestinal, musculoesquelético, respiratorio y nervioso.

Presenta comparación indirecta con estudios clínicos soporte de aprobaciones condicionadas en FDA para otros medicamentos en la misma indicación, los cuales no han sido evaluados en Colombia (selinexor más dexametasona, idecabtagene vicleucel y ciltacabtagene autoleucel).

También allega resumen de información de datos de “mundo real”, que incluyen una cohorte en EEUU de 106 pacientes, serie de 13 casos en Francia y una cohorte retrospectiva de 123 pacientes en Alemania con hallazgos consistentes con los del estudio clínico principal.

Informa que se encuentra en desarrollo el estudio NCT05083169 (MajesTEC-3) en el que se han reclutado 560 pacientes.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala concuerda en que no existen tratamientos eficaces para pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor de proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

Dado que la información clínica allegada para soportar la solicitud de aprobación del uso de teclistamab en la indicación solicitada, proviene de un estudio clínico sin grupo control, datos de series de caso y cohortes de “mundo real”, comparaciones indirectas y opiniones de expertos, la Sala considera que evidencia de certeza baja o muy baja sugiere que teclistamab tiene efecto favorable en variables subrogadas como tasa de respuesta global, tasa de respuesta completa y que existe incertidumbre sobre el efecto en sobrevida global y calidad de vida en adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario.

La Sala reconoce la falta de opciones de tratamiento para pacientes con mieloma múltiple refractario a tres líneas de tratamiento y considera promisorios los resultados de la evidencia clínica allegada, sin embargo, recomienda que lo más conveniente es que los pacientes con esta condición tengan la oportunidad de ser incluidos en estudios clínicos que permitan disminuir la incertidumbre respecto a posibles beneficios y riesgos, estudios que deben ser diseñados y ejecutados con el menor riesgo de sesgo posible, con protocolos, fuentes de financiación y distribución de retornos claramente definidos.

Por lo anterior la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica de teclistamab en la indicación solicitada y recomienda esperar resultados del estudio en curso NCT05083169 (MajesTEC-3).

3.1.2.3. TECVAYLY® 90 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20236316
Radicado : 20221190981 / 20241097689
Fecha : 23/04/2024
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

- Cada mL de solución inyectable contiene Teclistamab 90 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

TECVAYLY® está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor de la proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto N° 2024002241 emitido mediante acta 09 de 2023 numeral 3.1.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221186010 / 20241097920 se presenta respuesta al Auto N° 2024002238 emitido mediante Acta No. 05 de 2023 numeral 3.1.2.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para teclistamab solución inyectable 10 mg/ml (Tecvayly®) en la indicación *“...monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor de la proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38”*; también solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002 y aprobación de información para prescribir e inserto.

En relación con la evaluación farmacológica en el mencionado Auto se conceptuó que “...si bien los resultados de los estudios presentados son prometedores, se hace necesario esperar resultados de los estudios clínicos fase 3 que se encuentran en curso, con el fin de establecer el real balance beneficio/riesgo del producto en la indicación solicitada”.

En la respuesta al Auto el interesado argumenta que existe una necesidad médica insatisfecha para estos pacientes, que el medicamento ha recibido aprobación en países de referencia y recomendaciones de expertos.

Presenta datos del estudio clínico NCT04557098 (MajesTEC-1) con mayor tiempo de seguimiento (30,4 meses, corte 22 de agosto de 2023), que informan que el 60.3% discontinuaron el tratamiento, 56.4% fallecieron y 4.2% retiraron el consentimiento; como resultado principal de eficacia se reporta tasa de respuesta global de 63%; también reporta respuesta completa de 46.1%, mediana de duración de respuesta de 24 meses, mediana de sobrevida libre de progresión 11.4 meses y mediana de sobrevida global de 22.2 meses, lo que permite proponer una respuesta duradera y sugiere ventajas en comparaciones indirectas respecto a estudios con otros fármacos. También reporta mejoras en las evaluaciones de calidad de vida, por ejemplo con el instrumento EORTC-QLQ-C30 incremento de 7.6 puntos (desviación estándar DE 28.1) en el ciclo 6 y 12.7 (DE 29.9) en el ciclo 12 respecto a la línea de base, también mejoró aspectos claves en la calidad de vida de los pacientes desde la línea base hasta el ciclo 12 en donde el 46.5% de los pacientes reportó una mejoría en el estatus global de salud, 30.2% reportó mejoría en la funcionalidad física, 51.2% reportó mejoría en fatiga y 55.8% en la escala del dolor.

Todos los pacientes presentaron algún tipo de evento adverso, 93.3% relacionado con el medicamento, 69.1% fueron serios, 33,3% fueron serios relacionados con el medicamento,

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

95% fueron grado tres o mayor, 21.2% fueron grado 5 (letales); los eventos adversos involucraron al sistema sanguíneo y linfático, alteraciones del estado general, infecciones, sistema inmune, gastrointestinal, musculoesquelético, respiratorio y nervioso.

Presenta comparación indirecta con estudios clínicos soporte de aprobaciones condicionadas en FDA para otros medicamentos en la misma indicación, los cuales no han sido evaluados en Colombia (selinexor más dexametasona, idecabtagene vicleucel y ciltacabtagene autoleucel).

También allega resumen de información de datos de “mundo real”, que incluyen una cohorte en EEUU de 106 pacientes, serie de 13 casos en Francia y una cohorte retrospectiva de 123 pacientes en Alemania con hallazgos consistentes con los del estudio clínico principal.

Informa que se encuentra en desarrollo el estudio NCT05083169 (MajesTEC-3) en el que se han reclutado 560 pacientes.

La Sala concuerda en que no existen tratamientos eficaces para pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor de proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

Dado que la información clínica allegada para soportar la solicitud de aprobación del uso de teclistamab en la indicación solicitada, proviene de un estudio clínico sin grupo control, datos de series de caso y cohortes de “mundo real”, comparaciones indirectas y opiniones de expertos, la Sala considera que evidencia de certeza baja o muy baja sugiere que teclistamab tiene efecto favorable en variables subrogadas como tasa de respuesta global, tasa de respuesta completa y que existe incertidumbre sobre el efecto en sobrevida global y calidad de vida en adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario.

La Sala reconoce la falta de opciones de tratamiento para pacientes con mieloma múltiple refractario a tres líneas de tratamiento y considera promisorios los resultados de la evidencia clínica allegada, sin embargo, recomienda que lo más conveniente es que los pacientes con esta condición tengan la oportunidad de ser incluidos en estudios clínicos que permitan disminuir la incertidumbre respecto a posibles beneficios y riesgos, estudios que deben ser diseñados y ejecutados con el menor riesgo de sesgo posible, con protocolos, fuentes de financiación y distribución de retornos claramente definidos.

Por lo anterior la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica de teclistamab en la indicación solicitada y recomienda esperar resultados del estudio en curso NCT05083169 (MajesTEC-3).

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.2.4 ONDEXXYA®

Expediente : 20236109
Radicado : 20221188084 / 20241107398
Fecha : 02/05/2024
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición:

- Cada vial contiene 200 mg de Andexanet Alfa

Forma farmacéutica: Polvo para solución para Infusión

Indicaciones:

ONDEXXYA® está indicado para pacientes tratados con inhibidores del FXa (apixabán y rivaroxabán) cuando es necesario revertir la anticoagulación debido a una hemorragia potencialmente mortal o no controlada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto N°2024002237 emitido mediante acta 9 de 2023 numeral 3.1.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto N°2024002237 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte numeral 3.1.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el medicamento Ondexxya®, principio activo andexanet alfa, en la indicación: *“Ondexxya® está indicado para pacientes tratados con inhibidores del FXa (apixabán y rivaroxabán) cuando es necesario revertir la anticoagulación debido a una hemorragia potencialmente mortal o no controlada”*.

El interesado menciona que los resultados del ensayo clínico ANNEXA-I (18-513) (NCT03661528) se encuentran bajo revisión por parte de la European Medicines Agency y de la Food and Drug Administration y después de su aprobación, se compartirán con todos los demás países a nivel mundial (junto con la información para prescribir aprobada en país de referencia) para su revisión.

Asimismo, informa que se notificaron acontecimientos trombóticos tras el tratamiento de pacientes con andexanet alfa. Los pacientes en tratamiento con inhibidores de FXa tienen estados de enfermedad subyacentes que les predisponen a acontecimientos trombóticos. Los pacientes con historia previa de ictus, infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca pueden tener un mayor riesgo de acontecimientos trombóticos.

En consecuencia, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica de andexanet alfa en la indicación solicitada y recomienda que el interesado envíe los resultados del ensayo clínico ANNEXA-I así como la nueva información para prescribir e inserto. Adicionalmente, recomienda ratificar la negación de declaración como nueva entidad química y protección

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de los datos de prueba de acuerdo con el Decreto 2085 de 2002; dado que los argumentos expuestos por el interesado no controvierten lo expresado por la Sala.

3.1.2.5. OPDUALAG®

Expediente : 20239832
Radicado : 20221236731 / 20241085723
Fecha : 10/04/2024
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A

Composición: Cada ml contiene 4 mg de Relatlimab +12 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión intravenosa

Indicaciones:

Opdualag está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos mayores de 12 años y adultos con melanoma irresecable o metastásico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto N° 2024002865 emitido mediante Acta No. 12 de 2023 numeral 3.1.2.2. con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada en los Radicados 20221236731 / 20241085723 para el producto Opdualag® correspondiente a la asociación de 4 mg de Relatlimab + 12 mg de Nivolumab por mL, en respuesta al Auto N° 2024002865 emitido mediante Acta No. 12 de 2023 numeral 3.1.2.2., en donde se solicitó información clínica actualizada del estudio Relativity-047 (NCT03470922 - CA224047) que permita realizar un balance beneficio riesgo más robusto en la indicación “Opdualag está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos mayores de 12 años y adultos con melanoma irresecable o metastásico”, dado que hasta la fecha no existe correlación entre los desenlaces supervivencia libre de progresión y sobrevida global y en este último, los posibles beneficios son pequeños e inciertos con un mayor número de pacientes que suspendieron la terapia por toxicidad; y adicionalmente las evaluaciones de calidad de vida no muestran beneficio, mientras que la combinación (nivolumab-relatlimab) mostró un mayor número de eventos adversos”.

El interesado agrega Adenda No. 2 del reporte del estudio clínico Relativity-047 (NCT03470922 - CA224047) con 12 meses de seguimiento adicional con fecha de corte 15 de septiembre de 2022 y un resumen de resultados descriptivo con 3 años de seguimiento con fecha de corte del 14 de septiembre de 2023, que serán publicados después de junio de 2024.

Los resultados a los 12 meses de seguimiento, con una madurez de 48.6%, la mediana de sobrevida vida libre de progresión (SLP) fue de 10.18 meses para el brazo nivo+rela (IC 95%: 6.51, 14.75) vs 4.63 meses para la monoterapia nivolumab (IC 95%: 3.48, 6.44), HR 0.81 (IC 95%: 0.67, 0.97). En este corte, la mediana de sobrevida global (OS) no había sido alcanzada en el tratamiento de investigación frente 33.18 meses en el grupo comparador,

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aunque mostraba tendencias en la separación de las curvas a favor de la terapia de prueba. De otra parte, el interesado argumenta que la correlación clínica de la SLP y OS ha sido demostrada en un metaanálisis con 8 ensayos aleatorizados y controlados de agentes anti-PD-1/PD-L1 en el melanoma metastásico (4110 pacientes) con resultados que mostraron correlación entre la SLP y la SG. La tasa de respuesta global (ORR) fue de 43.7% vs 33.7% a favor de la terapia combinada de prueba frente a la monoterapia con nivolumab. Los resultados de seguridad siguieron evidenciando mayores frecuencias de eventos adversos en el grupo nivo+rela que en el grupo nivo mono (84,8% y 73,0% para los EAs relacionados con el fármaco y 22,0% y 12,0% para los EA G3/4 relacionados con el fármaco en los grupos nivo+rela FDC y nivo mono, respectivamente). Hubo un mayor número de abandonos debidos a la toxicidad del fármaco del estudio en el grupo nivo+rela FDC (76 [21,4%]) en comparación con el grupo nivo mono (43 [12,0%]), el número total de pacientes que abandonaron el estudio fue similar en ambos grupos. En cuanto a la calidad de vida, indica que los resultados encontrados en el seguimiento no muestran deterioro clínicamente significativo desde el inicio ni a lo largo del tiempo en comparación con la monoterapia con nivolumab. Los cambios en las puntuaciones FACT-M y EQ-5D-5L con ambos tratamientos no superaron los umbrales de diferencias mínimamente importantes (DIM). La toxicidad acumulada con nivo+rela FDC no pareció tener un impacto negativo en la calidad de vida en relación con la monoterapia con nivo.

En el resumen de resultados descriptivo a los 3 años de seguimiento (mínimo 33 meses) se encontró resultados con 52.5 % de madurez, la mediana de sobrevida global de 51.02 meses para el grupo de la asociación de dosis fija de nivolumab + relatlimab vs 34.1 meses para el grupo de monoterapia de nivolumab, (HR: 0.80, IC 95%: 0.66, 0.99).

Con base en la información presentada en la respuesta a Auto y análisis de los resultados, la Sala considera que la evidencia clínica permite recomendar la aprobación de la asociación del producto de la referencia en la indicación así: ***“Nivolumab + Relatlimab (Opdualag®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastásico)”***.

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

Composición: Cada ml contiene 4 mg de Relatlimab +12 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión intravenosa

Indicaciones:

Nivolumab + Relatlimab (Opdualag®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastásico).

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones Adversas Inmunomediadas Graves y Mortales

OPDUALAG potencialmente rompe la tolerancia periférica e induce reacciones adversas inmunomediadas (IMAR). Es posible que las IMAR importantes enumeradas en la sección de Advertencias y Precauciones no incluyan todas las posibles IMAR graves y mortales.

Las IMAR, que pueden ser graves o mortales, pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejido. Las IMAR pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de LAG-3 y PD-1/PD-L1. Si bien las IMAR generalmente se manifiestan durante el tratamiento, también pueden manifestarse después de su discontinuación.

La identificación temprana y el tratamiento de las IMAR son esenciales para garantizar un uso seguro. Monitorear de cerca a los pacientes en busca de síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de IMAR subyacentes. Evaluar las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea en condición basal y periódicamente durante el tratamiento. En caso de sospecha de IMAR, realizar los estudios adecuados para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones. Instituir el manejo médico de inmediato, incluida la consulta a especialistas, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente OPDUALAG según la gravedad. En general, si se requiere interrumpir o discontinuar OPDUALAG, administrar terapia con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que el cuadro mejore a Grado 1 o menos. Tras la mejora a Grado 1 o menos, iniciar una reducción gradual de los corticosteroides y continuar disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas IMAR no se controlen con la terapia con corticosteroides.

Las pautas de manejo de toxicidades para reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas) se analizan a continuación.

Neumonitis Inmunomediada

OPDUALAG puede causar neumonitis inmunomediada, que puede ser mortal. En pacientes tratados con otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa.

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.7% (13/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (2.3%). La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG en el 0.8% y a la suspensión de OPDUALAG en el 1.4% de los pacientes.

Se requirieron corticoides sistémicos en el 100% (13/13) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 85% de los 13 pacientes. De los 5 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG por neumonitis, 5 reiniciaron OPDUALAG después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la neumonitis.

Colitis Inmunomediada

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

OPDUALAG puede causar colitis inmunomediada, definida como la necesidad del uso de corticosteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara. Un síntoma común incluido en la definición de colitis fue la diarrea. Se ha notificado infección o reactivación de citomegalovirus en pacientes con colitis inmunomediada refractaria a los corticosteroides. En caso de colitis refractaria a los corticosteroides, se debe considerar repetir el estudio infeccioso para descartar etiologías alternativas.

Se produjo diarrea o colitis inmunomediada en el 7% (24/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (4.5%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG en el 2% y a la suspensión de OPDUALAG en el 2.8% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (24/24) de los pacientes con diarrea o colitis. La colitis se resolvió en el 83% de los 24 pacientes. De los 10 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG por colitis, 9 reiniciaron OPDUALAG después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 67% tuvo recurrencia de la colitis.

Hepatitis Inmunomediada

OPDUALAG puede causar hepatitis inmunomediada, definida como la necesidad del uso de corticosteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara.

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 6% (20/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 4 (0.6%), Grado 3 (3.4%) y Grado 2 (1.4%). La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG en el 1.7% y a la suspensión de OPDUALAG en el 2.3% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (20/20) de los pacientes con hepatitis. La hepatitis se resolvió en el 70% de los 20 pacientes. De los 8 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG por hepatitis, 6 reiniciaron OPDUALAG después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 50% tuvo recurrencia de la hepatitis.

Endocrinopatías Inmunomediadas

Insuficiencia Suprarrenal

OPDUALAG puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. Para la insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluido reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender OPDUALAG según la gravedad.

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.2% (15/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (1.4%) y Grado 2 (2.5%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG en el 1.1% y a la suspensión de OPDUALAG en el 0.8% de los pacientes.

Aproximadamente el 87% (13/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 87%

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(13/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 33% de los 15 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG por insuficiencia suprarrenal, los 3 reiniciaron OPDUALAG después de la mejoría de los síntomas.

Hipofisitis

OPDUALAG puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con efecto de masa, como cefalea, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDUALAG según la gravedad.

Se produjo hipofisitis en el 2.5% (9/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.3%) y Grado 2 (1.4%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG en el 0.3% y a la suspensión de OPDUALAG en el 0.6% de los pacientes.

Todos los pacientes (9/9) con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (9/9) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 22% de los 9 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG por hipofisitis, ninguno reinició OPDUALAG después de la mejoría de los síntomas.

Trastornos Tiroideos

OPDUALAG puede causar trastornos tiroideos inmunomediados. La tiroiditis puede presentarse con o sin endocrinopatía. El hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDUALAG según la gravedad.

Tiroiditis

Se produjo tiroiditis en el 2.8% (10/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 2 (1.1%). La tiroiditis no condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG. La tiroiditis provocó la suspensión de OPDUALAG en el 0.3% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (2/10) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 90% de los 10 pacientes. Para el único paciente en el que se suspendió OPDUALAG por tiroiditis, OPDUALAG se reinició después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

Hipertiroidismo

Se produjo hipertiroidismo en el 6% (22/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 2 (1.4%). El hipertiroidismo no condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG. El hipertiroidismo provocó la suspensión de OPDUALAG en el 0.3% de los pacientes.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 23% (5/22) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 82% de los 22 pacientes. Para el único paciente en el que se suspendió OPDUALAG por hipertiroidismo, OPDUALAG se reinició después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia del hipertiroidismo.

Hipotiroidismo

Se produjo hipotiroidismo en el 17% (59/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación de los pacientes.

Ninguno de los pacientes con hipotiroidismo requirió corticosteroides sistémicos. El hipotiroidismo se resolvió en el 12% de los 59 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG por hipotiroidismo, 6 reiniciaron OPDUALAG después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 33% tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Diabetes Mellitus Tipo 1, que Puede Presentarse con Cetoacidosis Diabética

Monitorear a los pacientes en busca de hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDUALAG según la gravedad.

Se produjo diabetes en el 0.3% (1/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, una reacción adversa de Grado 3 (0.3%) y ningún caso de cetoacidosis diabética. La diabetes no condujo a la discontinuación permanente o la suspensión de OPDUALAG en ningún paciente.

Nefritis Inmunomediada con Disfunción Renal

OPDUALAG puede causar nefritis inmunomediada, que se define como la necesidad del uso de esteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara. Suspender o discontinuar permanentemente OPDUALAG según la gravedad.

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 2% (7/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (0.8%). La nefritis inmunomediada y la disfunción renal condujeron a la discontinuación permanente de OPDUALAG en el 0.8% y a la suspensión de OPDUALAG en el 0.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (7/7) de los pacientes con nefritis y disfunción renal. La nefritis y la disfunción renal se resolvieron en el 71% de los 7 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG por nefritis o disfunción renal, 1 reinició OPDUALAG después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones Adversas Dermatológicas Inmunomediadas

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

OPDUALAG puede causar erupciones o dermatitis inmunomediadas, definidas como la necesidad del uso de esteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, con anticuerpos bloqueadores de PD-1/L-1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar las erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspender o discontinuar permanentemente OPDUALAG según la gravedad.

Se produjo erupción inmunomediada en el 9% (33/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (3.4%). La erupción inmunomediada no condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG. La erupción inmunomediada provocó la suspensión de OPDUALAG en el 1.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (29/33) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 70% de los 33 pacientes. De los 5 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG por erupción inmunomediada, 4 reiniciaron OPDUALAG después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 25% tuvo recurrencia de la erupción inmunomediada.

Miocarditis Inmunomediada

OPDUALAG puede causar miocarditis inmunomediada, que se define como la necesidad del uso de esteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara. El diagnóstico de miocarditis inmunomediada requiere un alto índice de sospecha. Los pacientes con síntomas cardíacos o cardiopulmonares deben ser evaluados para detectar una posible miocarditis. Si se sospecha miocarditis, suspender la dosis, iniciar de inmediato esteroides en altas dosis (prednisona o metilprednisolona de 1 a 2 mg/kg/día) y programar sin demora una consulta de cardiología con estudio de diagnóstico. Si se confirma clínicamente, discontinuar permanentemente OPDUALAG por miocarditis de Grado 2-4.

Se produjo miocarditis en el 1.7% (6/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (1.1%). La miocarditis condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG en el 1.7% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (6/6) de los pacientes con miocarditis. La miocarditis se resolvió en el 100% de los 6 pacientes.

Otras Reacciones Adversas Inmunomediadas

Las siguientes IMAR clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron OPDUALAG o se informaron con el uso de otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han notificado casos graves o mortales de algunas de estas reacciones adversas.

Cardíacas/vasculares: Pericarditis, vasculitis.

Sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia grave (incluida exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

Oculares: Puede producirse uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir distintos grados de discapacidad visual, incluida ceguera. Si la uveítis ocurre en combinación con otras IMAR, considerar un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinales: Pancreatitis, incluyendo aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis.

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis (y secuelas asociadas, incluida insuficiencia renal), artritis, polimialgia reumática.

Endocrinas: Hipoparatiroidismo.

Otras (hematológicas/inmunes): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmune, rechazo de trasplante de órganos sólidos.

Reacciones Relacionadas con la infusión

OPDUALAG puede causar reacciones graves relacionadas con la infusión. Discontinuar OPDUALAG en pacientes con reacciones graves o potencialmente mortales relacionadas con la infusión. Interrumpir o reducir la velocidad de la infusión en pacientes con reacciones leves o moderadas relacionadas con la infusión.

En pacientes que recibieron OPDUALAG como infusión intravenosa de 60 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 7% (23/355) de los pacientes.

Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas

Pueden ocurrir complicaciones mortales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador del receptor de PD-1/PD-L1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad hiperaguda de injerto contra huésped (GVHD), GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática después de un acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada). Estas complicaciones pueden ocurrir a pesar de la terapia intermedia entre el bloqueo de PD-1/PD-L1 y el HSCT alogénico.

Seguir de cerca a los pacientes en busca de evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir de inmediato. Considerar el beneficio frente a los riesgos del

tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor de PD-1/PD-L1 antes o después de un HSCT alogénico.

Toxicidad Embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios realizados en animales, OPDUALAG puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto causó un aumento de abortos y muerte prematura de crías. Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con OPDUALAG y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDUALAG.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan con mayor detalle en otras secciones del prospecto.

1. IMAR graves y mortales.
2. Reacciones relacionadas con la infusión.
3. Complicaciones del HSCT alogénico.

Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de OPDUALAG se evaluó en el RELATIVITY-047, un ensayo aleatorizado (1:1), a doble ciego, realizado en 714 pacientes con melanoma metastásico o irresecable no tratado previamente. Los pacientes recibieron OPDUALAG intravenoso (nivolumab 480 mg y relatlimab 160 mg) cada 4 semanas (n=355) o nivolumab 480 mg por infusión intravenosa cada 4 semanas (n=359). Los pacientes fueron tratados con OPDUALAG o nivolumab hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición fue de 6 meses (rango: 0 a 31 meses) en los pacientes tratados con OPDUALAG y de 5 meses (rango: 0 a 32 meses) en los pacientes tratados con nivolumab.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes tratados con OPDUALAG. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en 1% de los pacientes tratados con OPDUALAG fueron insuficiencia suprarrenal (1.4%), anemia (1.4%), colitis (1.4%), neumonía (1.4%), infarto agudo de miocardio (1.1%), dolor de espalda (1.1%), diarrea (1.1%), miocarditis (1.1%) y neumonitis (1.1%). Se produjo una reacción adversa mortal en 3 (0.8%) pacientes que fueron tratados con OPDUALAG; estas incluyeron linfohistiocitosis hemofagocítica, edema agudo de pulmón y neumonitis.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

OPDUALAG se discontinuó permanentemente debido a reacciones adversas en el 18% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente de OPDUALAG en $\geq 1\%$ de los pacientes incluyeron miocarditis (1.7%) y neumonitis (1.4%).

Se produjeron interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron OPDUALAG. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDUALAG fueron diarrea (3.9%), aumento de troponina (3.9%), aumento de AST (2.8%), aumento de troponina T (2.8%), aumento de ALT (2.3%), artralgia (2.3%), hipotiroidismo (2.3%), anemia (2%), fatiga (2%), neumonitis (2%) y exantema (2%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) que ocurrieron en pacientes tratados con OPDUALAG fueron dolor musculoesquelético (45%), fatiga (39%), erupción cutánea (28%), prurito (25%) y diarrea (24%). Las anormalidades de laboratorio más comunes ($\geq 20\%$) que ocurrieron en pacientes tratados con OPDUALAG fueron disminución de la hemoglobina (37%), disminución de los linfocitos (32%), aumento de AST (30%), aumento de ALT (26%) y disminución del sodio (24%).

Las Tablas 3 y 4 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el estudio RELATIVITY-047.

Tabla 3: Reacciones Adversas en $\geq 15\%$ de los Pacientes - RELATIVITY-047

Reacción adversa	OPDUALAG (n=355)		Nivolumab (n=359)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^a	45	4.2	31	1.7
Generales				
Fatiga	39	2	29	0.6
Piel y tejido Subcutáneo				
Erupción ^a	28	1.4	21	1.9
Prurito	25	0	17	0.6
Gastrointestinales				
Diarrea ^a	24	2	17	1.4
Náuseas	17	0.6	14	0
Sistema nervioso				
Dolor de cabeza	18	0.3	12	0.3
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^a	17	0	14	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	15	0.6	7	0.3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^a	15	0.3	11	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v5.

^a Incluye varios términos.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en $< 15\%$ de los pacientes que recibieron OPDUALAG incluyeron vitíligo, insuficiencia suprarrenal, miocarditis y hepatitis.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 4:) que Empeoraron desde la Condición Basal en Pacientes que Recibieron OPDUALAG en el RELATIVITY-047

Anormalidad de laboratorio	OPDUALAG ^a		Nivolumab ^a	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de AST	30	2.3	22	1.4
Aumento de ALT	26	3.2	25	2
Disminución de sodio	24	1.2	21	0.6
Aumento de fosfatasa alcalina	19	0.6	17	0.9
Aumento de creatinina	19	0	16	0
Hematología				
Disminución de hemoglobina	37	2.7	31	3.5
Disminución de linfocitos	32	2.5	24	2.9

^a La incidencia de cada análisis se basa en la cantidad de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDUALAG (rango: 280 a 342 pacientes) y grupo de nivolumab (rango: 276 a 345 pacientes).

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología/dosis y administración

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de OPDUALAG para pacientes adultos y pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores que pesen al menos 40 kg es de 480 mg de nivolumab y 160 mg de relatlimab administrados por vía intravenosa cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

No se ha establecido la dosis recomendada para pacientes pediátricos de 12 años o más que pesen menos de 40 kg.

Modificaciones de la Dosis Recomendada

No se recomienda una reducción de la dosis de OPDUALAG. En general, suspender OPDUALAG en caso de reacciones adversas inmunomediadas (IMAR) graves (Grado 3). Discontinuar de forma permanente OPDUALAG en caso de IMAR potencialmente mortales (Grado 4), IMAR graves recurrentes (Grado 3) que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los esteroides.

Las modificaciones de dosis para reacciones adversas que requieren un manejo diferente al de estas pautas generales se resumen en la Tabla 1.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas para Reacciones Adversas

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de dosis
Reacciones adversas inmunomediadas [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]		
Neumonitis	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Colitis	Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Grado 4	Discontinuar permanentemente

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de dosis
Reacciones adversas inmunomediadas [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]		
Hepatitis	Aumento de AST/ALT a más de 3 y hasta 8 veces el ULN	Suspender ^a
	o Aumento de bilirrubina total a más de 1.5 y hasta 3 veces el ULN	
	Aumento de AST o ALT a más de 8 veces el ULN, independientemente del nivel basal	Discontinuar permanentemente
	o Aumento de bilirrubina total a más de 3 veces el ULN	
Endocrinopatías ^b	Grado 3 o 4	Suspender hasta que el paciente esté clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la gravedad

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nefritis con disfunción renal	Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Aumento de creatinina en sangre de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Afecciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	Suspender
	SJS, TEN o DRESS confirmados	Discontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión <i>[véase Advertencias y Precauciones (5.2)]</i>	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 5.0.

^a Reanudar en pacientes con resolución completa o parcial (Grado 0 a 1) después de la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución completa o parcial dentro de las 12 semanas posteriores a la última dosis o no se puede reducir la prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los esteroides.

^b Dependiendo de la gravedad clínica, considerar suspender por endocrinopatías de Grado 2 hasta que los síntomas mejoren con terapia de reemplazo hormonal. Reanudar una vez que los síntomas agudos se hayan resuelto.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, SJS = síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior del rango normal.

Preparación y Administración:

OPDUALAG es una combinación de dosis fija de nivolumab y relatlimab.

Inspeccionar visualmente la solución en el vial del medicamento en busca de partículas y decoloración antes de la administración. OPDUALAG es una solución transparente a opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla. Desechar el vial si la solución está turbia, descolorida o contiene partículas extrañas distintas de unas pocas partículas translúcidas a blancas.

Preparación

- Durante la preparación de la solución para infusión, usar una técnica aséptica para asegurar la esterilidad, ya que el producto no contiene conservantes.
- OPDUALAG puede administrarse diluido o sin diluir, y puede administrarse a una concentración final según se especifica en la Tabla 2 a continuación.
- Extraer el volumen requerido de OPDUALAG y transferirlo a un recipiente para uso intravenoso. OPDUALAG es compatible con bolsas para uso intravenoso de cloruro de

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

polivinilo (PVC) plastificado con di(2-etilhexil)ftalato (DEHP), acetato de etilvinilo (EVA) y poliolefina (PO).

- Si se diluye OPDUALAG antes de la administración:
- Diluir la solución de OPDUALAG con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable, USP, o dextrosa al 5% para uso inyectable, USP, para preparar una infusión que cumpla con los parámetros de concentración final y volumen máximo de infusión como se especifica en la Tabla 2 a continuación.
- Luego mezclar la solución diluida por inversión suave. No sacudir.
- Desechar los viales parcialmente usados o los viales vacíos después de la preparación de la infusión.

Tabla 2: enes Máximos de infusión y Rangos de Concentración por Grupo de cientos

Grupo de pacientes	Volumen máximo de infusión (mL o mL/kg)	Rango de concentración (mg/mL)*
Pacientes adultos que pesen al menos 40 kg y pacientes pediátricos de 12 años o más que pesen al menos 40 kg	160 mL	Nivolumab: 3 mg/mL a 12 mg/mL Relatlimab: 1 mg/mL a 4 mg/mL
Pacientes adultos que pesen menos de 40 kg	4 mL/kg	Nivolumab: 3 mg/mL a 12 mg/mL Relatlimab: 1 mg/mL a 4 mg/mL

* El rango de concentración en cada grupo incluye 12 mg/mL de nivolumab y 4 mg/mL de relatlimab como límite superior, lo que representa un escenario en el que el medicamento se infunde sin dilución.

Almacenamiento de la Solución Preparada

Conservar la solución preparada ya sea:

- a temperatura ambiente y luz ambiente durante no más de 8 horas desde el momento de la preparación hasta el final de la infusión. Desechar la solución preparada si no se usa dentro de las 8 horas desde el momento de la preparación;

-o-

en condiciones de refrigeración de 2°C a 8°C con protección contra la luz durante no más de 24 horas desde el momento de la preparación, lo que incluye el tiempo permitido para que la bolsa de infusión alcance temperatura ambiente y la duración de la infusión. Desechar la solución preparada si no se usa dentro de las 24 horas desde el momento de la preparación.

No congelar.

Administración

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Administrar la infusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea de polietersulfona (PES), nailon o fluoruro de polivinilideno (PVDF) estéril, apirogénico, de baja unión a proteínas (con un tamaño de poro de 0.2 micrómetros a 1.2 micrómetros).
- Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.
- No coadministrar otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
L01FY02	NIVOLUMAB + RELATLIMAB	SOLUCIÓN INYECTABLE	12 mg + 4 mg / mL (Vial x 20 mL)

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 2,0 del producto Opdualag 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 Relatlimab como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002. Por lo tanto, recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.2.6. SOGROYA® 5MG/1.5ML

Expediente : 20240251
Radicado : 20221240767 / 20241105515
Fecha : 30/04/2024
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada mL de solución contiene 3.3 mg de Somapacitán.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Sogroya® está indicado

Como reemplazo de la hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) endógena en pacientes pediátricos con retraso en el crecimiento debido a deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD, por sus siglas en inglés). Como reemplazo de la hormona del crecimiento endógena en adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento (AGHD, por sus siglas en inglés).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto N° 2024002524 emitido mediante acta 14 de 2023 numeral 3.1.2.1. con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221240767 / 20241105515 el interesado da respuesta al Auto N° 2024002524 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 numeral 3.1.2.1., para el producto SOGROYA® 5 MG/1.5ML.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada mL de solución contiene 3.3 mg de Somapacitán.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Sogroya® está indicado

Como reemplazo de la hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) endógena en pacientes pediátricos con retraso en el crecimiento debido a deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD, por sus siglas en inglés). Como reemplazo de la hormona del crecimiento endógena en adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento (AGHD, por sus siglas en inglés).

Contraindicaciones:

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

No se debe usar somapacitán cuando se tenga evidencia de un tumor activo. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y debe completarse el tratamiento antitumoral antes

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de comenzar la terapia con somapacitán. Se debe interrumpir el tratamiento si hay indicios de crecimiento tumoral.

Somapacitán no debe usarse para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epífisis cerradas.

(Adultos) Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple, insuficiencia respiratoria aguda o afecciones similares no deben ser tratados con somapacitán.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con el objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Insuficiencia adrenocortical

Los pacientes que reciben terapia con hormona del crecimiento que tienen, o están en riesgo de tener, deficiencia de hormonas hipofisarias, pueden reducir los niveles séricos de cortisol y/o de desenmascarar el hipoadrenalismo central (secundario). Además, los pacientes tratados con reemplazo con glucocorticoides para hipoadrenalismo previamente diagnosticado pueden requerir un aumento en sus dosis de mantenimiento o de estrés después del inicio del tratamiento con hormona del crecimiento. Se debe supervisar a los pacientes para detectar la reducción de los niveles de cortisol en suero y/o la necesidad de aumentar la dosis de glucocorticoides en aquellos con hipoadrenalismo conocido.

Función tiroidea

La hormona del crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede, como tal, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta a la terapia con hormona del crecimiento, los pacientes se deben someter a un análisis de la función tiroidea de forma regular y deben recibir terapia de reemplazo con hormona tiroidea cuando se indique.

Trastorno en el metabolismo de la glucosa

El tratamiento con hormona del crecimiento puede disminuir la sensibilidad a la insulina, especialmente en dosis más altas en los pacientes susceptibles y, por lo tanto, puede producirse hiperglucemia en sujetos con capacidad secretora inadecuada de insulina. Como resultado, se pueden desenmascarar una intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus manifiesta no diagnosticadas previamente durante el tratamiento con hormona del crecimiento. Por consiguiente, se deben controlar periódicamente los niveles de glucosa en todos los pacientes tratados con hormona del crecimiento, especialmente en aquellos con factores de riesgo de diabetes mellitus, como obesidad o antecedentes familiares de

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

diabetes mellitus. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 preexistente o con alteración de la tolerancia a la glucosa deben ser monitorizados estrechamente durante la terapia con hormona del crecimiento. Las dosis de medicamentos antihiper glucémicos (es decir, insulina o agentes orales) pueden requerir un ajuste cuando se inicia la terapia con hormona del crecimiento en estos pacientes.

Neoplasias

No hay evidencia de aumento del riesgo de nuevos cánceres primarios en adultos tratados con hormona del crecimiento.

En pacientes con remisión completa de enfermedad maligna o tumores de la glándula hipófisis, el tratamiento con hormona del crecimiento no se ha asociado a una mayor tasa de recidiva.

Los pacientes que hayan logrado remisión completa de la enfermedad maligna o tumores de la glándula hipófisis deben ser objeto de seguimiento estrecho para detectar recidiva después del inicio de la terapia con hormona del crecimiento.

El tratamiento con hormona del crecimiento debe interrumpirse en caso de cualquier aparición o reaparición de neoplasia maligna.

Se ha observado un ligero aumento general de segundas neoplasias en los supervivientes de cáncer infantil tratados con hormona del crecimiento; los más frecuentes son los tumores intracraneales. El factor de riesgo dominante de las segundas neoplasias parece ser exposición previa a radiación.

Hipertensión intracraneal benigna

En caso de dolor de cabeza intenso o recurrente, síntomas visuales, náuseas y/o vómitos, se recomienda realizar una fundoscopia para evaluar si hay un papiledema. Si se confirma el papiledema, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si corresponde, se debe interrumpir el tratamiento con hormona del crecimiento.

Actualmente no hay evidencia suficiente para guiar la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se reinicia el tratamiento con hormona del crecimiento, es necesario controlar detenidamente los síntomas de hipertensión intracraneal.

Lipohipertrofia

Cuando somapacitán se administra en el mismo lugar durante un largo período de tiempo, puede producirse lipohipertrofia. La zona de la inyección debe rotarse para reducir los riesgos.

Adultos

Reemplazo de estrógeno oral

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El estrógeno oral influye en la respuesta del IGF-I a la hormona del crecimiento, incluido somapacitán.

Las mujeres que toman cualquier forma de reemplazo oral de estrógenos deben considerar cambiar la vía de administración del estrógeno (por ejemplo, productos hormonales transdérmicos, vaginales). Si una mujer está comenzando el tratamiento con somapacitán por vía oral, pueden ser necesarias dosis iniciales más altas y un período de ajuste posológico más largo.

Si una mujer que toma somapacitán comienza con estrógenos orales, es posible que deba aumentarse la dosis de somapacitán para mantener los niveles séricos de IGF-I dentro del rango normal para la edad. Por el contrario, si una mujer que recibe somapacitán interrumpe la terapia de reemplazo con estrógenos orales puede ser necesario reducir la dosis de somapacitán para evitar un exceso de somapacitán y/o efectos indeseables.

Tratamiento a largo plazo

La deficiencia de hormona del crecimiento es una enfermedad de por vida y debe tratarse en consecuencia.

Efecto en la capacidad para conducir maquinaria

La influencia de Sogroya® sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria es nula o insignificante.

Abuso y dependencia de fármacos

No hay experiencia clínica con somapacitán en el abuso y la dependencia de medicamentos

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) mencionadas en esta sección se consideran esperadas con somapacitán.

GHD en niños

Resumen del perfil de seguridad

En pacientes pediátricos, las RAM son (en orden decreciente) dolor de cabeza (12 %), hipotiroidismo (5 %), reacciones en la zona de la inyección (5 %), edema periférico (3 %) artralgia (2 %), hiperglucemia (2 %), fatiga (2 %) e insuficiencia adrenocortical (1,5 %).

En general, las RAM no fueron serias y fueron de intensidad leve y generalmente transitorias.

RAM de estudios clínicos

Las RAM enumeradas a continuación se basan en los datos de seguridad de un estudio clínico pivotal de fase 3 en curso (de 52 semanas) en pacientes pediátricos con GHD y en reacciones adversas consideradas como un efecto de clase del tratamiento con somapacitán. Las frecuencias de las RAM se han calculado en función de las frecuencias del estudio pivotal de fase 3.

Las RAM figuran en la lista según la clase de órgano, aparato o sistema de MedDRA y la frecuencia definidas como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$);
frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);
poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$);
raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$);
muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 2: Reacciones adversas en estudios clínicos fase 3 (GHD)

Clasificación por órganos, aparatos y sistemas del MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo Insuficiencia adrenocortical
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiper glucemia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo/		Artralgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Edema periférico Reacciones en la zona de la inyección Fatiga

Descripción de RAM seleccionadas

- El dolor de cabeza se observó con mucha frecuencia (12 %). Casi todos los casos fueron de intensidad leve, y la mayoría de los casos se recuperaron.
- El edema periférico se observó con frecuencia (3 %). Todos los casos fueron de intensidad leve y todos los casos se recuperaron.
- Se observó hipotiroidismo con frecuencia (5 %). Casi todos los casos fueron de intensidad leve, y el hipotiroidismo no se recuperó espontáneamente. Se observaron con frecuencia reacciones en la zona de la inyección (5 %). Todos los casos fueron de intensidad leve y la mayoría de los casos se recuperaron luego de cortos períodos. Las

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones en la zona de la inyección fueron moretones (1,5 %), dolor (1,5 %), hematomas (1,5 %) e hinchazón (0,8 %).

GHD en adultos

Resumen del perfil de seguridad

En adultos, las RAM son (en orden decreciente) dolor de cabeza (12 %), artralgia (7 %), fatiga (6 %) edema periférico (4 %), insuficiencia adrenocortical (3 %), astenia (3 %), parestesia (2 %), hipotiroidismo (1,8 %), reacciones en la zona de la inyección (1 %), hiperglucemia (1 %), síndrome del túnel del carpo (0,9 %) y lipohipertrofia (0,4 %).

En general, las RAM no fueron serias y fueron de intensidad leve o moderada.

RAM de estudios clínicos

Las RAM enumeradas a continuación se basan en los datos de seguridad recopilados de tres estudios de fase 3 completados en pacientes con AGHD. Las frecuencias de las RAM se han calculado en función de las frecuencias agrupadas del estudio fundamental de fase 3a.

Las RAM figuran en la lista según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y la frecuencia definidas como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$);
frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);
poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$);
raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$);
muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 3: Reacciones adversas en estudios clínicos fase 3 (AGHD)

Clasificación por órganos, aparatos o sistemas del MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo Insuficiencia adrenocortical	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiper glucemia	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Parestesia	Síndrome del túnel del carpo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Lipohipertrofia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo/		Artralgia	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Edema periférico Fatiga Astenia Reacciones en la zona de la inyección	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

- El dolor de cabeza se observó con mucha frecuencia (12 %). Casi la mitad de los casos fueron de intensidad leve y casi todos los casos fueron transitorios y se recuperaron.
- Se observó con frecuencia fatiga y astenia (debilidad) (6 % y 3 %, respectivamente). La mayoría de los casos fueron de intensidad leve y la mayoría de los casos se recuperaron.
- El edema periférico se observó con frecuencia (4 %). Todos los casos fueron de intensidad leve o moderada y la mayoría de los casos se recuperaron. Los pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento se caracterizan por déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con productos de hormona del crecimiento, este déficit se corrige y se produce edema periférico, y puede producirse un ligero aumento de peso. Esto suele ser dependiente de la dosis y transitorio.
- Se observó con frecuencia insuficiencia adrenocortical (3 %). La mayoría de los casos fueron de intensidad leve o moderada y la mayoría de los casos se recuperaron.
- Se observó hiper glucemia con frecuencia (1 %). Todos los casos fueron de intensidad leve y todos los casos fueron transitorios y se recuperaron. Se observó lipohipertrofia en el lugar de la inyección con poca frecuencia (0,4 %). En el caso único observado, el evento

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adverso fue de intensidad leve, no serio, transitorio y se recuperó después del cambio en el lugar de la inyección.

Otras poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Somapacitán fue bien tolerado en sujetos con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Somapacitán fue bien tolerado en sujetos con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

Somapacitán fue bien tolerado en personas de edad avanzada (60 años o más)

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fármacos metabolizados por el citocromo P450

Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona del crecimiento indican que la administración de la hormona del crecimiento puede aumentar el aclaramiento de compuestos conocidos por ser metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 (p. ej., esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentarse especialmente, lo que resulta en niveles plasmáticos más bajos de estos compuestos. Se desconoce la relevancia clínica de esto.

Glucocorticoides

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar un hipoadrenalismo central no descubierto previamente o hacer que las dosis de reemplazo de glucocorticoides bajas sean ineficaces.

Medicamentos antihiper glucémicos

El tratamiento antihiper glucémico, incluida la insulina, puede requerir un ajuste de la dosis en caso de administración concomitante de somapacitán, ya que este puede disminuir la sensibilidad a la insulina.

Otras

Los efectos metabólicos de la hormona del crecimiento también pueden verse influidos por el tratamiento concomitante con otras hormonas, p. ej., testosterona y hormonas tiroideas.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adultos

Reemplazo de estrógeno oral

En las mujeres con reemplazo de estrógeno oral, puede ser necesario administrar una dosis más alta de somapacitán para alcanzar el objetivo del tratamiento.

Sobredosis

La experiencia clínica acerca de la sobredosis con somapacitán es limitada.

Información sobre fertilidad, embarazo y periodo de lactancia

Fertilidad

No hay experiencia clínica con el uso de somapacitán y sus posibles efectos en la fertilidad.

No se observaron efectos adversos en la fertilidad masculina ni femenina en ratas (consulte la sección “Información de seguridad preclínica”).

Embarazo

No existen datos sobre el uso de somapacitán en embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (consulte la sección “Información de seguridad preclínica”).

No se recomienda somapacitán durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos Anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si somapacitán/los metabolitos se excreta/n en la leche humana.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de somapacitán en la leche.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/bebés lactantes.

Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con Sogroya® teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer

Vía de administración: Subcutánea
Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Posología

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento con somapacitán debe ser iniciado y supervisado por médicos debidamente calificados y con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con la condición para la que está indicado somapacitán (p. ej., endocrinólogos).

Tabla 1: Recomendaciones de dosis

GHD en niños	Dosis recomendada
Pacientes sin tratamiento previo y pacientes que cambiaron de otros productos de hormona del crecimiento	0,16 mg/kg/semana
GHD en adultos	Dosis inicial recomendada
Pacientes sin tratamiento previo	
Adultos (de 18 a menos de 60 años)	1,5 mg/semana
Mujeres con terapia de estrógenos orales (independientemente de la edad)	2 mg/semana
Pacientes de edad avanzada (60 años o más)	1 mg/semana
Pacientes que se cambian de un tratamiento diario de GH	
Adultos (de 18 a menos de 60 años)	2 mg/semana
Mujeres con terapia de estrógenos orales (independientemente de la edad)	4 mg/semana
Pacientes de edad avanzada (60 años o más)	1,5 mg/semana

GHD en niños:

Individualizar y ajustar la dosis en función de la respuesta.

Cuando persiste la GHD después de completarse el crecimiento, se debe continuar el tratamiento con hormona del crecimiento para lograr un desarrollo somático completo en adultos, incluyendo masa corporal magra y acumulación mineral ósea (para orientación sobre la administración de dosis, consulte la dosis para adultos en la Tabla 1).

GHD en adultos:

Ajuste de la dosis:

La dosis de somapacitán debe ajustarse individualmente para cada paciente. Se recomienda aumentar la dosis gradualmente con intervalos de 2 a 4 semanas en incrementos de 0,5 mg a 1,5 mg en función de la respuesta clínica y las reacciones adversas experimentadas por los pacientes, hasta una dosis de 8 mg de somapacitán a la semana.

Los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I, por sus siglas en inglés) (extraídos de 3 a 4 días después de la administración) se pueden utilizar como guía para el ajuste de la dosis. La titulación de la dosis debe individualizarse y el objetivo es que la puntuación de desviación estándar (SDS, por sus siglas en inglés) del IGF-I se encuentre en la mitad superior del rango normal sin exceder 2 SDS.

Evaluación del tratamiento

Si se utiliza la IGF-I SDS como biomarcador para el ajuste de la dosis, el objetivo es alcanzar los niveles de IGF-I SDS dentro del rango de referencia superior ajustado a la edad (rango de referencia superior IGF-I SDS: 0 y +2) en los 12 meses de ajuste de la dosis.

Durante el tratamiento de mantenimiento con somapacitán, se debe considerar la evaluación de la eficacia y la seguridad en intervalos de 6 a 12 meses aproximadamente, y se pueden evaluar mediante análisis bioquímicos (niveles de IGF-I, glucosa y lípidos), composición corporal e índice de masa corporal.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento varía de una persona a otra y entre los pacientes de sexo masculino y femenino. La dosis media de mantenimiento de somapacitán observada en los estudios clínicos de fase 3 fue de 2,4 mg/semana.

Cambio de otros productos de hormona del crecimiento

El cambio de un paciente de otro tipo o marca de hormona del crecimiento debe ser realizado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de hormona del crecimiento.

Se recomienda a los pacientes que cambian de una hormona del crecimiento humana semanal a somapacitán una vez la semana que continúen con su esquema de administración una vez a la semana.

Los pacientes que cambian de hormona del crecimiento humana diaria a somapacitán una vez a la semana deben elegir el día preferido para la dosis semanal e interrumpir la dosis final del tratamiento diario el día anterior a administrar la primera dosis de somapacitán una vez a la semana.

Flexibilidad en el horario de administración

El día de la inyección semanal puede cambiarse siempre que el tiempo entre dos dosis sea de, al menos, 4 días (96 horas). Después de seleccionar un nuevo día de administración de la dosis, se debe continuar con la administración de la dosis una vez a la semana.

En ocasiones, cuando no sea posible la administración en el día programado, se puede administrar somapacitán una vez a la semana hasta 2 días antes o 3 días después del día de administración semanal programado, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de, al

menos, 4 días (96 horas). La administración una vez a la semana para la siguiente dosis podrá reanudarse en el día de administración programado habitualmente.

Población especial

Pacientes de edad avanzada (60 años o más)

Por lo general, pueden ser necesarias dosis más bajas de somapacitán en pacientes de edad avanzada. Para obtener más información.

Sexo

Adultos: Las mujeres pueden requerir dosis más altas que los hombres, y los hombres muestran un aumento de la sensibilidad del IGF-1 con el tiempo. Esto significa que existe un riesgo de que las mujeres, especialmente las que reciben el reemplazo de estrógeno oral, estén subtratadas y que los hombres estén sobretratados. En las mujeres que utilizan reemplazo de estrógenos orales, se debe considerar cambiar la vía de administración del estrógeno (p. ej., transdérmico, vaginal).

Raza y origen étnico

No es necesario un ajuste de dosis según la raza. No se investigó el origen étnico (hispano o latino 4,5 % [15 sujetos recibieron somapacitán]) debido al pequeño tamaño de la muestra en el programa de desarrollo.

Pacientes con insuficiencia renal

Adultos: No es necesario un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar dosis más bajas de somapacitán, pero dado que la dosis de somapacitán se ajusta individualmente según la necesidad de cada paciente, no es necesario ningún otro ajuste de la dosis.

Somapacitán no se ha estudiado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Adultos: No es necesario un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada pueden necesitar dosis más altas de somapacitán, pero dado que la dosis de somapacitán se ajusta individualmente según la necesidad de cada paciente, no es necesario ningún otro ajuste de la dosis. No se dispone de información sobre el uso de somapacitán en pacientes con insuficiencia hepática severa. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con somapacitán.

Somapacitán no se ha estudiado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

Método de administración

Sogroya® debe administrarse una vez a la semana a cualquier hora del día.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sogroya® debe inyectarse por vía subcutánea en el abdomen, los muslos, las nalgas o la parte superior de los brazos.

El lugar de la inyección debe rotarse cada semana.

Dosis omitida

Se debe advertir a los pacientes que olviden una dosis que se inyecten somapacitán tan pronto como sea posible en el momento que se den cuenta, dentro de los 3 días posteriores a la dosis omitida, y luego que retomen su esquema de administración habitual una vez a la semana. Si han pasado más de 3 días, debe saltarse la dosis, y la dosis siguiente debe administrarse el día programado habitualmente. Si se han omitido dos o más dosis, se debe reanudar la dosis el día programado regularmente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso institucional

Norma farmacológica: 9.1.9.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto, la información para prescribir y el instructivo de uso CCDS v4.0 allegados mediante Radicado No. 20221240767.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3,2 del producto Sogroya se considera que:

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

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.2.7. SOGROYA® 10 MG/1.5ML

Expediente : 20240263
Radicado : 20221241114 / 20241103822
Fecha : 29/04/2024
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada ml de solución contiene 6.6 mg de Somapacitán.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

Sogroya® está indicado

Como reemplazo de la hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) endógena en pacientes pediátricos con retraso en el crecimiento debido a deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD, por sus siglas en inglés). Como reemplazo de la hormona del crecimiento endógena en adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento (AGHD, por sus siglas en inglés).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto N° 2024002517 emitido mediante acta 14 de 2023 numeral 3.1.2.2. con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221240767 / 20241105515 el interesado da respuesta al Auto N° 2024002524 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 numeral 3.1.2.2., para el producto **SOGROYA® 10 MG/1.5 ML**.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada ml de solución contiene 6.6 mg de Somapacitán.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Sogroya® está indicado

Como reemplazo de la hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) endógena en pacientes pediátricos con retraso en el crecimiento debido a deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD, por sus siglas en inglés). Como reemplazo de la hormona del crecimiento endógena en adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento (AGHD, por sus siglas en inglés).

Contraindicaciones:

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

No se debe usar somapacitán cuando se tenga evidencia de un tumor activo. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y debe completarse el tratamiento antitumoral antes de comenzar la terapia con somapacitán. Se debe interrumpir el tratamiento si hay indicios de crecimiento tumoral.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Somapacitán no debe usarse para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epífisis cerradas.

(Adultos) Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple, insuficiencia respiratoria aguda o afecciones similares no deben ser tratados con somapacitán.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con el objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Insuficiencia adrenocortical

Los pacientes que reciben terapia con hormona del crecimiento que tienen, o están en riesgo de tener, deficiencia de hormonas hipofisarias, pueden reducir los niveles séricos de cortisol y/o de desenmascarar el hipoadrenalismo central (secundario). Además, los pacientes tratados con reemplazo con glucocorticoides para hipoadrenalismo previamente diagnosticado pueden requerir un aumento en sus dosis de mantenimiento o de estrés después del inicio del tratamiento con hormona del crecimiento. Se debe supervisar a los pacientes para detectar la reducción de los niveles de cortisol en suero y/o la necesidad de aumentar la dosis de glucocorticoides en aquellos con hipoadrenalismo conocido.

Función tiroidea

La hormona del crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede, como tal, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta a la terapia con hormona del crecimiento, los pacientes se deben someter a un análisis de la función tiroidea de forma regular y deben recibir terapia de reemplazo con hormona tiroidea cuando se indique.

Trastorno en el metabolismo de la glucosa

El tratamiento con hormona del crecimiento puede disminuir la sensibilidad a la insulina, especialmente en dosis más altas en los pacientes susceptibles y, por lo tanto, puede producirse hiperglucemia en sujetos con capacidad secretora inadecuada de insulina. Como resultado, se pueden desenmascarar una intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus manifiesta no diagnosticadas previamente durante el tratamiento con hormona del crecimiento. Por consiguiente, se deben controlar periódicamente los niveles de glucosa en todos los pacientes tratados con hormona del crecimiento, especialmente en aquellos con factores de riesgo de diabetes mellitus, como obesidad o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 preexistente o con alteración de la tolerancia a la glucosa deben ser monitorizados estrechamente durante la terapia con hormona del crecimiento. Las dosis de medicamentos antihiper glucémicos (es

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

decir, insulina o agentes orales) pueden requerir un ajuste cuando se inicia la terapia con hormona del crecimiento en estos pacientes.

Neoplasias

No hay evidencia de aumento del riesgo de nuevos cánceres primarios en adultos tratados con hormona del crecimiento.

En pacientes con remisión completa de enfermedad maligna o tumores de la glándula hipófisis, el tratamiento con hormona del crecimiento no se ha asociado a una mayor tasa de recidiva.

Los pacientes que hayan logrado remisión completa de la enfermedad maligna o tumores de la glándula hipófisis deben ser objeto de seguimiento estrecho para detectar recidiva después del inicio de la terapia con hormona del crecimiento.

El tratamiento con hormona del crecimiento debe interrumpirse en caso de cualquier aparición o reaparición de neoplasia maligna.

Se ha observado un ligero aumento general de segundas neoplasias en los supervivientes de cáncer infantil tratados con hormona del crecimiento; los más frecuentes son los tumores intracraneales. El factor de riesgo dominante de las segundas neoplasias parece ser exposición previa a radiación.

Hipertensión intracraneal benigna

En caso de dolor de cabeza intenso o recurrente, síntomas visuales, náuseas y/o vómitos, se recomienda realizar una fundoscopia para evaluar si hay un papiledema. Si se confirma el papiledema, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si corresponde, se debe interrumpir el tratamiento con hormona del crecimiento.

Actualmente no hay evidencia suficiente para guiar la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se reinicia el tratamiento con hormona del crecimiento, es necesario controlar detenidamente los síntomas de hipertensión intracraneal.

Lipohipertrofia

Cuando somapacitán se administra en el mismo lugar durante un largo período de tiempo, puede producirse lipohipertrofia. La zona de la inyección debe rotarse para reducir los riesgos.

Adultos

Reemplazo de estrógeno oral

El estrógeno oral influye en la respuesta del IGF-I a la hormona del crecimiento, incluido somapacitán.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las mujeres que toman cualquier forma de reemplazo oral de estrógenos deben considerar cambiar la vía de administración del estrógeno (por ejemplo, productos hormonales transdérmicos, vaginales). Si una mujer está comenzando el tratamiento con somapacitán por vía oral, pueden ser necesarias dosis iniciales más altas y un período de ajuste posológico más largo.

Si una mujer que toma somapacitán comienza con estrógenos orales, es posible que deba aumentarse la dosis de somapacitán para mantener los niveles séricos de IGF-I dentro del rango normal para la edad. Por el contrario, si una mujer que recibe somapacitán interrumpe la terapia de reemplazo con estrógenos orales puede ser necesario reducir la dosis de somapacitán para evitar un exceso de somapacitán y/o efectos indeseables.

Tratamiento a largo plazo

La deficiencia de hormona del crecimiento es una enfermedad de por vida y debe tratarse en consecuencia.

Efecto en la capacidad para conducir maquinaria

La influencia de Sogroya® sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria es nula o insignificante.

Abuso y dependencia de fármacos

No hay experiencia clínica con somapacitán en el abuso y la dependencia de medicamentos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) mencionadas en esta sección se consideran esperadas con somapacitán.

GHD en niños

Resumen del perfil de seguridad

En pacientes pediátricos, las RAM son (en orden decreciente) dolor de cabeza (12 %), hipotiroidismo (5 %), reacciones en la zona de la inyección (5 %), edema periférico (3 %) artralgia (2 %), hiperglucemia (2 %), fatiga (2 %) e insuficiencia adrenocortical (1,5 %).

En general, las RAM no fueron serias y fueron de intensidad leve y generalmente transitorias.

RAM de estudios clínicos

Las RAM enumeradas a continuación se basan en los datos de seguridad de un estudio clínico pivotal de fase 3 en curso (de 52 semanas) en pacientes pediátricos con GHD y en reacciones adversas consideradas como un efecto de clase del tratamiento con

Acta No. 21 de 2024 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

somapacitán. Las frecuencias de las RAM se han calculado en función de las frecuencias del estudio pivotal de fase 3.

Las RAM figuran en la lista según la clase de órgano, aparato o sistema de MedDRA y la frecuencia definidas como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$);
frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);
poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$);
raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$);
muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 2: Reacciones adversas en estudios clínicos fase 3 (GHD)

Clasificación por órganos, aparatos y sistemas del MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo Insuficiencia adrenocortical
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiper glucemia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo/		Artralgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Edema periférico Reacciones en la zona de la inyección Fatiga

Descripción de RAM seleccionadas

- El dolor de cabeza se observó con mucha frecuencia (12 %). Casi todos los casos fueron de intensidad leve, y la mayoría de los casos se recuperaron.
- El edema periférico se observó con frecuencia (3 %). Todos los casos fueron de intensidad leve y todos los casos se recuperaron.
- Se observó hipotiroidismo con frecuencia (5 %). Casi todos los casos fueron de intensidad leve, y el hipotiroidismo no se recuperó espontáneamente. Se observaron con frecuencia reacciones en la zona de la inyección (5 %). Todos los casos fueron de intensidad leve y la mayoría de los casos se recuperaron luego de cortos períodos. Las reacciones en la zona de la inyección fueron moretones (1,5 %), dolor (1,5 %), hematomas (1,5 %) e hinchazón (0,8 %).

GHD en adultos

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En adultos, las RAM son (en orden decreciente) dolor de cabeza (12 %), artralgia (7 %), fatiga (6 %) edema periférico (4 %), insuficiencia adrenocortical (3 %), astenia (3 %), parestesia (2 %), hipotiroidismo (1,8 %), reacciones en la zona de la inyección (1 %), hiperglucemia (1 %), síndrome del túnel del carpo (0,9 %) y lipohipertrofia (0,4 %).

En general, las RAM no fueron serias y fueron de intensidad leve o moderada.

RAM de estudios clínicos

Las RAM enumeradas a continuación se basan en los datos de seguridad recopilados de tres estudios de fase 3 completados en pacientes con AGHD. Las frecuencias de las RAM se han calculado en función de las frecuencias agrupadas del estudio fundamental de fase 3a.

Las RAM figuran en la lista según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y la frecuencia definidas como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$);
frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);
poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$);
raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$);
muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 3: Reacciones adversas en estudios clínicos fase 3 (AGHD)

Clasificación por órganos, aparatos o sistemas del MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo Insuficiencia adrenocortical	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiper glucemia	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Parestesia	Síndrome del túnel del carpo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Lipohipertrofia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo/		Artralgia	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Edema periférico Fatiga Astenia Reacciones en la zona de la inyección	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

- El dolor de cabeza se observó con mucha frecuencia (12 %). Casi la mitad de los casos fueron de intensidad leve y casi todos los casos fueron transitorios y se recuperaron.
- Se observó con frecuencia fatiga y astenia (debilidad) (6 % y 3 %, respectivamente). La mayoría de los casos fueron de intensidad leve y la mayoría de los casos se recuperaron.
- El edema periférico se observó con frecuencia (4 %). Todos los casos fueron de intensidad leve o moderada y la mayoría de los casos se recuperaron. Los pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento se caracterizan por déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con productos de hormona del crecimiento, este déficit se corrige y se produce edema periférico, y puede producirse un ligero aumento de peso. Esto suele ser dependiente de la dosis y transitorio.
- Se observó con frecuencia insuficiencia adrenocortical (3 %). La mayoría de los casos fueron de intensidad leve o moderada y la mayoría de los casos se recuperaron.
- Se observó hiper glucemia con frecuencia (1 %). Todos los casos fueron de intensidad leve y todos los casos fueron transitorios y se recuperaron. Se observó lipohipertrofia en el lugar de la inyección con poca frecuencia (0,4 %). En el caso único observado, el

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

evento adverso fue de intensidad leve, no serio, transitorio y se recuperó después del cambio en el lugar de la inyección.

Otras poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Somapacitán fue bien tolerado en sujetos con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Somapacitán fue bien tolerado en sujetos con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

Somapacitán fue bien tolerado en personas de edad avanzada (60 años o más).

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fármacos metabolizados por el citocromo P450

Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona del crecimiento indican que la administración de la hormona del crecimiento puede aumentar el aclaramiento de compuestos conocidos por ser metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 (p. ej., esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentarse especialmente, lo que resulta en niveles plasmáticos más bajos de estos compuestos. Se desconoce la relevancia clínica de esto.

Glucocorticoides

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar un hipoadrenalismo central no descubierto previamente o hacer que las dosis de reemplazo de glucocorticoides bajas sean ineficaces.

Medicamentos antihiper glucémicos

El tratamiento antihiper glucémico, incluida la insulina, puede requerir un ajuste de la dosis en caso de administración concomitante de somapacitán, ya que este puede disminuir la sensibilidad a la insulina.

Otras

Los efectos metabólicos de la hormona del crecimiento también pueden verse influidos por el tratamiento concomitante con otras hormonas, p. ej., testosterona y hormonas tiroideas.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adultos

Reemplazo de estrógeno oral

En las mujeres con reemplazo de estrógeno oral, puede ser necesario administrar una dosis más alta de somapacitán para alcanzar el objetivo del tratamiento.

Sobredosis

La experiencia clínica acerca de la sobredosis con somapacitán es limitada,

Información sobre fertilidad, embarazo y periodo de lactancia

Fertilidad

No hay experiencia clínica con el uso de somapacitán y sus posibles efectos en la fertilidad.

No se observaron efectos adversos en la fertilidad masculina ni femenina en ratas (consulte la sección “Información de seguridad preclínica”).

Embarazo

No existen datos sobre el uso de somapacitán en embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (consulte la sección “Información de seguridad preclínica”).

No se recomienda somapacitán durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si somapacitán/los metabolitos se excreta/n en la leche humana.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de somapacitán en la leche.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/bebés lactantes.

Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con Sogroya® teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Posología

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento con somapacitán debe ser iniciado y supervisado por médicos debidamente calificados y con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con la condición para la que está indicado somapacitán (p. ej., endocrinólogos).

Tabla 1: Recomendaciones de dosis

GHD en niños	Dosis recomendada
Pacientes sin tratamiento previo y pacientes que cambiaron de otros productos de hormona del crecimiento	0,16 mg/kg/semana
GHD en adultos	Dosis inicial recomendada
Pacientes sin tratamiento previo	
Adultos (de 18 a menos de 60 años)	1,5 mg/semana
Mujeres con terapia de estrógenos orales (independientemente de la edad)	2 mg/semana
Pacientes de edad avanzada (60 años o más)	1 mg/semana
Pacientes que se cambian de un tratamiento diario de GH	
Adultos (de 18 a menos de 60 años)	2 mg/semana
Mujeres con terapia de estrógenos orales (independientemente de la edad)	4 mg/semana
Pacientes de edad avanzada (60 años o más)	1,5 mg/semana

GHD en niños:

Individualizar y ajustar la dosis en función de la respuesta.

Cuando persiste la GHD después de completarse el crecimiento, se debe continuar el tratamiento con hormona del crecimiento para lograr un desarrollo somático completo en adultos, incluyendo masa corporal magra y acumulación mineral ósea (para orientación sobre la administración de dosis, consulte la dosis para adultos en la Tabla 1).

GHD en adultos:

Ajuste de la dosis:

La dosis de somapacitán debe ajustarse individualmente para cada paciente. Se recomienda aumentar la dosis gradualmente con intervalos de 2 a 4 semanas en incrementos de 0,5 mg a 1,5 mg en función de la respuesta clínica y las reacciones adversas experimentadas por los pacientes, hasta una dosis de 8 mg de somapacitán a la semana.

Los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I, por sus siglas en inglés) (extraídos de 3 a 4 días después de la administración) se pueden utilizar como guía para el ajuste de la dosis. La titulación de la dosis debe individualizarse y el objetivo es

que la puntuación de desviación estándar (SDS, por sus siglas en inglés) del IGF-I se encuentre en la mitad superior del rango normal sin exceder 2 SDS.

Evaluación del tratamiento

Si se utiliza la IGF-I SDS como biomarcador para el ajuste de la dosis, el objetivo es alcanzar los niveles de IGF-I SDS dentro del rango de referencia superior ajustado a la edad (rango de referencia superior IGF-I SDS: 0 y +2) en los 12 meses de ajuste de la dosis.

Durante el tratamiento de mantenimiento con somapacitán, se debe considerar la evaluación de la eficacia y la seguridad en intervalos de 6 a 12 meses aproximadamente, y se pueden evaluar mediante análisis bioquímicos (niveles de IGF-I, glucosa y lípidos), composición corporal e índice de masa corporal.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento varía de una persona a otra y entre los pacientes de sexo masculino y femenino. La dosis media de mantenimiento de somapacitán observada en los estudios clínicos de fase 3 fue de 2,4 mg/semana.

Cambio de otros productos de hormona del crecimiento

El cambio de un paciente de otro tipo o marca de hormona del crecimiento debe ser realizado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de hormona del crecimiento.

Se recomienda a los pacientes que cambian de una hormona del crecimiento humana semanal a somapacitán una vez a la semana que continúen con su esquema de administración una vez a la semana.

Los pacientes que cambian de hormona del crecimiento humana diaria a somapacitán una vez a la semana deben elegir el día preferido para la dosis semanal e interrumpir la dosis final del tratamiento diario el día anterior a administrar la primera dosis de somapacitán una vez a la semana.

Flexibilidad en el horario de administración

El día de la inyección semanal puede cambiarse siempre que el tiempo entre dos dosis sea de, al menos, 4 días (96 horas). Después de seleccionar un nuevo día de administración de la dosis, se debe continuar con la administración de la dosis una vez a la semana.

En ocasiones, cuando no sea posible la administración en el día programado, se puede administrar somapacitán una vez a la semana hasta 2 días antes o 3 días después del día de administración semanal programado, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de, al menos, 4 días (96 horas). La administración una vez a la semana para la siguiente dosis podrá reanudarse en el día de administración programado habitualmente.

Población especial

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes de edad avanzada (60 años o más)

Por lo general, pueden ser necesarias dosis más bajas de somapacitán en pacientes de edad avanzada. Para obtener más información.

Sexo

Adultos: Las mujeres pueden requerir dosis más altas que los hombres, y los hombres muestran un aumento de la sensibilidad del IGF-1 con el tiempo. Esto significa que existe un riesgo de que las mujeres, especialmente las que reciben el reemplazo de estrógeno oral, estén subtratadas y que los hombres estén sobretratados. En las mujeres que utilizan reemplazo de estrógenos orales, se debe considerar cambiar la vía de administración del estrógeno (p. ej., transdérmico, vaginal).

Raza y origen étnico

No es necesario un ajuste de dosis según la raza. No se investigó el origen étnico (hispano o latino 4,5 % [15 sujetos recibieron somapacitán]) debido al pequeño tamaño de la muestra en el programa de desarrollo.

Pacientes con insuficiencia renal

Adultos: No es necesario un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar dosis más bajas de somapacitán, pero dado que la dosis de somapacitán se ajusta individualmente según la necesidad de cada paciente, no es necesario ningún otro ajuste de la dosis.

Somapacitán no se ha estudiado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Adultos: No es necesario un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada pueden necesitar dosis más altas de somapacitán, pero dado que la dosis de somapacitán se ajusta individualmente según la necesidad de cada paciente, no es necesario ningún otro ajuste de la dosis. No se dispone de información sobre el uso de somapacitán en pacientes con insuficiencia hepática severa. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con somapacitán.

Somapacitán no se ha estudiado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

Método de administración

Sogroya® debe administrarse una vez a la semana a cualquier hora del día. **Sogroya®** debe inyectarse por vía subcutánea en el abdomen, los muslos, las nalgas o la parte superior de los brazos.

El lugar de la inyección debe rotarse cada semana.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosis omitida

Se debe advertir a los pacientes que olviden una dosis que se inyecten somapacitán tan pronto como sea posible en el momento que se den cuenta, dentro de los 3 días posteriores a la dosis omitida, y luego que retomen su esquema de administración habitual una vez a la semana. Si han pasado más de 3 días, debe saltarse la dosis, y la dosis siguiente debe administrarse el día programado habitualmente. Si se han omitido dos o más dosis, se debe reanudar la dosis el día programado regularmente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso institucional

Norma farmacológica: 9.1.9.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto, la información para prescribir y el instructivo de uso CCDS v4.0 allegados mediante Radicado No. 20221241114.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3,2 del producto Sogroya se considera que:

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

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.2.8 ENHERTU®

Expediente : 20240733
Radicado : 20221250395 / 20241097632
Fecha : 23/04/2024
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial de polvo para concentrado para solución para infusión contiene 100 mg de trastuzumab deruxtecán. Tras la reconstitución, un vial de 5 ml de solución contiene 20 mg/ml de trastuzumab deruxtecán.

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

Cáncer de Mama Metastásico

HER2-positivo

ENHERTU® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo no resecable o metastásico que han recibido un régimen previo basado en anti-HER2.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto N° 2024002515 emitido mediante acta 14 de 2023 numeral 3.1.2.3. con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221250395 / 20241097632 el interesado da respuesta al Auto N° 2024002515 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 numeral 3.1.2.3., para el producto Enhertu®.

El interesado allega resultados adicionales del estudio DESTINY-Breast03 con fecha de corte de los datos del 25/07/2022: Estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto, con control activo de trastuzumab deruxtecan (T-DXd) frente a trastuzumab emtansina (T-DM1) en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, irresecable y/o metastásico tratados previamente con trastuzumab y taxano. La duración media del tratamiento fue de 18,23 meses (rango: 0,7 - 44,0) para T-DXd en comparación con 6,90 meses (rango: 0,7 - 39,3) para T-DM1.

Con respecto a la eficacia, la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) según una revisión central independiente ciega fue de 28,8 meses (IC 95%: 22,4 - 37,9) en el brazo T-DXd y de 6,8 meses (IC 95%: 5,6 - 8,2) en el brazo T-DM1 (HR: 0,33 [IC 95%: 0,26 - 0,43]) y p nominal <0,000001.

No se alcanzó la mediana de supervivencia global (SG) en ninguno de los brazos: IC 95%: 40,5 meses – no estimable con 72 (28%) eventos de supervivencia global en el grupo de T-DXd y IC 95%: 34,0 – no estimable con 97 (37 %) eventos de supervivencia global, en el grupo de T-DM1 (HR 0,64; IC del 95%: 0,47-0,87]; p nominal = 0,0037).

Con respecto a la seguridad, se notificaron eventos adversos relacionados con el fármaco en 252 (98,1%) sujetos y 228 (87,4%) sujetos en el brazo T-DXd y en el brazo T-DM1, respectivamente. El número de eventos adversos de grado 3 o peor que surgieron durante el tratamiento fue similar en los pacientes que recibieron T-DXd frente a T-DM1 (145 [56%] pacientes frente a 135 [52%] pacientes). Se produjo enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis relacionada con el fármaco en 39 pacientes (15,2%) tratados con T-DXd y ocho pacientes (3,1%) tratados con T-DM1. Otro riesgo importante identificado fue la disfunción ventricular izquierda, que se produjo en 10 pacientes (3,9%) tratados con T-DXd y 3 paciente (1,1%) T-DM1.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Composición:

Cada vial de polvo para concentrado para solución para infusión contiene 100 mg de trastuzumab deruxtecán. Tras la reconstitución, un vial de 5 ml de solución contiene 20 mg/ml de trastuzumab deruxtecán.

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:

Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo no resecable o metastásico que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Enhertu (trastuzumab deruxtecán) y no trastuzumab o trastuzumab emtansina.

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.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial y/o neumonitis con Enhertu. Se han observado desenlaces mortales. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen inmediatamente si presentan tos, disnea, fiebre y/o cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis. Se debe investigar la evidencia de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis inmediatamente. Los pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis deben ser evaluados mediante imágenes radiográficas, preferiblemente una tomografía computarizada (TC). Se debe considerar la posibilidad de consultar a un neumólogo. Para la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis asintomática (grado 1), se debe considerar el tratamiento con corticoesteroides (p. ej., $\geq 0,5$ mg/kg/día de prednisolona o equivalente). El tratamiento con Enhertu se debe suspender hasta la recuperación a grado 0 y se puede reanudar de acuerdo con las instrucciones de la Tabla 2. Para la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis sintomática (grado 2 o mayor), se debe iniciar rápidamente el tratamiento con corticoesteroides (p. ej., ≥ 1 mg/kg/día de prednisolona o equivalente) y

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

continuar durante al menos 14 días seguidos de la reducción gradual de la dosis durante al menos 4 semanas. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Enhertu en pacientes diagnosticados con enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis sintomática (grado 2 o mayor). Los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis o los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave pueden tener un mayor riesgo de presentar enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis y se deben controlar estrechamente.

Neutropenia

Se han notificado casos de neutropenia, incluida neutropenia febril con un desenlace fatal, en los estudios clínicos de Enhertu. Se deben controlar los hemogramas completos antes de iniciar el tratamiento con Enhertu y antes de cada dosis, y según esté clínicamente indicado. En función de la gravedad de la neutropenia, puede ser necesario interrumpir o reducir la dosis de Enhertu.

Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Se ha observado una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con los tratamientos dirigidos a HER2. Se deben realizar pruebas convencionales de la función cardíaca (ecocardiograma o MUGA [adquisición multidireccional]) para evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Enhertu y a intervalos periódicos durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. La disminución de la FEVI se debe tratar mediante la interrupción del tratamiento. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Enhertu si se confirma una FEVI menor del 40 % o una disminución absoluta mayor del 20 % respecto al valor basal. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Enhertu en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática.

Toxicidad embriofetal

Enhertu puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En notificaciones poscomercialización, el uso de trastuzumab, un antagonista de los receptores HER2, durante el embarazo dio lugar a casos de oligohidramnios que en algunos casos se manifestaron como hipoplasia pulmonar mortal, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. En función de los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, el componente inhibidor de la topoisomerasa I de Enhertu, DXd, también puede causar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Se debe verificar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas antes de iniciar el tratamiento con Enhertu. Se debe informar a las pacientes de los posibles riesgos para el feto. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis de Enhertu. Se debe advertir a los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Enhertu y durante al menos 4 meses después de la última dosis de Enhertu.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada son limitados y no hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. Dado que el metabolismo y la excreción biliar son las principales vías de eliminación del inhibidor de la topoisomerasa I, DXd, Enhertu se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.

Reacciones adversas:

Se han evaluado los datos de la población de seguridad agrupada formada por los pacientes que recibieron al menos una dosis de enhertu 5,4 mg/kg (n = 1449) para varios tipos de tumor en estudios clínicos. la mediana de duración del tratamiento en este grupo fue de 9,6 meses (intervalo: 0,2 a 45,1 meses).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas (74,6 %), fatiga (56,5 %), vómitos (41,6 %), alopecia (37,5 %), neutropenia (34,6 %), estreñimiento (34,6 %), anemia (34,2%), apetito disminuido (32,4 %), diarrea (28,5 %), aumento de las transaminasas (26,1%), dolor musculoesquelético (25,7 %), trombocitopenia (24,0 %) y leucopenia (23,5%).

Las reacciones adversas de grado 3 o 4, de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE v. 5.0), más frecuentes fueron neutropenia (16,5 %), anemia (9,4 %), fatiga (8,1 %), leucopenia (6,3 %), náuseas (5,8%), trombocitopenia (5,0 %), linfopenia (4,8 %), aumento de las transaminasas (3,6%), hipocalcemia (3,5 %), vómitos (2,6 %), diarrea (2,0 %), disminución del apetito (1,7%), neumonía (1,4 %) y disminución de la fracción de eyección (1,1 %). Las reacciones adversas de grado 5 se produjeron en el 1,3 % de los pacientes, incluida la enfermedad pulmonar intersticial (1,0 %).

Se interrumpió la administración debido a reacciones adversas en el 33,4 % de los pacientes tratados con Enhertu. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la interrupción de la administración fueron neutropenia (13,0 %), fatiga (4,8 %), anemia (4,6%), leucopenia (3,7 %), trombocitopenia (3,0 %), infección del tracto respiratorio superior (2,6 %) y enfermedad pulmonar intersticial (2,4 %). Se redujo la dosis en el 20,1 % de los pacientes tratados con Enhertu. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la reducción de la dosis fueron náuseas (4,8 %), fatiga (4,8 %) neutropenia (3,2 %) y trombocitopenia (2,1 %). Se suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa en el 12,6 % de los pacientes tratados con Enhertu. La reacción adversa más frecuente asociada con la suspensión permanente fue la enfermedad pulmonar intersticial (8,8 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas en los pacientes que recibieron al menos una dosis de Enhertu en los estudios clínicos se presentan en la Tabla 3. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA y las categorías de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y 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 decreciente de gravedad.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes tratados con trastuzumab deruxtecán 5,4 mg/kg en varios tipos de tumor

Clasificación por órganos y sistemas	5,4 mg/kg
Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infección del tracto respiratorio superior ^a
Frecuentes	neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	anemia ^b , neutropenia ^c , trombocitopenia ^d , leucopenia ^e , linfopenia ^f
Frecuentes	
Poco frecuentes	neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	disminución del apetito, hipopotasemia ^g
Frecuentes	deshidratación
Clasificación por órganos y sistemas	5,4 mg/kg
Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	dolor de cabeza ^h
Frecuentes	mareos, disgeusia
Trastornos oculares	
Frecuentes	ojo seco, visión borrosa ⁱ
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	enfermedad pulmonar intersticial ^j , tos, disnea, epistaxis
Frecuentes	
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal ^k , estomatitis ^l , dispepsia
Frecuentes	distensión abdominal, gastritis, flatulencia

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	aumento de las transaminasas ^m
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	alopecia
Frecuentes	erupción ^a , prurito, hiperpigmentación de la piel ^o
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético ^p
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga ^q , pirexia
Frecuentes	edema periférico
Investigaciones	
Muy frecuentes	disminución de peso, disminución de la fracción de eyección ^f
Frecuentes	aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre ^s , aumento de la creatinina en sangre
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	Reacciones relacionadas con la infusión ^t

^a Para todos los tipos de tumores a 5,4 mg/kg, incluye influenza, enfermedades similares a la influenza, nasofaringitis, faringitis, sinusitis, rinitis, laringitis e infección del tracto respiratorio superior.

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

^c Incluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

^d Incluye trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas.

^e Incluye leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

^f Incluye linfopenia y disminución del recuento de linfocitos.

^g Incluye hipopotasemia y disminución del potasio en sangre.

^h Incluye dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal y migraña.

ⁱ Para todos los tipos de tumores a 5,4 mg/kg, incluye visión borrosa y discapacidad visual.

^j Para todos los tipos de tumores con dosis de 5,4 mg/kg, la enfermedad pulmonar intersticial incluye eventos que se adjudicaron como EPI: neumonitis (n = 84), enfermedad pulmonar intersticial (n = 69), neumonía organizada (n = 6), neumonía (n = 4), neumonía fúngica (n = 1), masa pulmonar (n = 1), insuficiencia respiratoria aguda (n = 1), infiltración pulmonar (n = 1), linfangitis (n = 1), fibrosis pulmonar (n = 1), insuficiencia respiratoria (n = 5), neumonitis por radiación (n = 2), alveolitis (n = 2), neumonía intersticial idiopática (n = 1), trastorno pulmonar (n = 1), toxicidad pulmonar (n = 2), hipersensibilidad neumonía (n = 1) y opacidad pulmonar (n = 1).

^k Incluye malestar abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^l Incluye estomatitis, úlcera aftosa, ulceración bucal, erosión de la mucosa bucal y erupción de la mucosa bucal.

^m Para todos los tipos de tumores a dosis de 5,4 mg/kg, incluye aumento de transaminasas, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de gamma-glutamyltransferasa, función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, prueba de función hepática aumentada e hipertransaminasemia.

ⁿ Para todos los tipos de tumores a 5,4 mg/kg, incluye erupción, erupción pustulosa, erupción maculopapular, erupción papular, erupción macular y erupción pruriginosa.

^o Incluye hiperpigmentación de la piel, decoloración de la piel y trastorno de pigmentación.

^p Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, dolor de huesos, dolor de cuello, dolor musculoesquelético en el pecho y malestar en las extremidades.

^q Incluye astenia, fatiga, malestar general y letargo.

^r Para todos los tipos de tumores con 5,4 mg/kg, la fracción de eyección disminuida incluye parámetros de laboratorio de disminución de la FEVI (n = 210) y/o términos preferidos de fracción de eyección disminuida (n = 52), insuficiencia cardíaca (n = 3), insuficiencia cardíaca disfunción congestiva (n = 1) y ventricular izquierda (n = 2).

^s Incluye aumento de bilirrubina en sangre, hiperbilirrubinemia, aumento de bilirrubina conjugada y aumento de bilirrubina en sangre no conjugada.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

[†] Para todos los tipos de tumores a dosis de 5,4 mg/kg, los casos de reacciones relacionadas con la infusión incluyen reacciones relacionadas con la infusión (n = 16) e hipersensibilidad (n = 2). Todos los casos de reacciones relacionadas con la infusión fueron de Grado 1 y Grado 2.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

En los pacientes tratados con Enhertu 5,4 mg/kg en los estudios clínicos para varios tipos de tumores (n = 1449), ocurrió enfermedad pulmonar intersticial en el 12,0 % de los pacientes. En la mayoría de los casos, la enfermedad pulmonar intersticial fue de grado 1 (3,2 %) y grado 2 (7,0 %). Los casos de grado 3 ocurrieron en el 0,8 % de los pacientes y no se produjeron casos de grado 4. Los acontecimientos de grado 5 (fatales) ocurrieron en el 1,0 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta el primer episodio fue de 5,5 meses (intervalo: 26 días a 31,5 meses).

Neutropenia

En los pacientes tratados con Enhertu 5,4 mg/kg en los estudios clínicos (n = 1449) para varios tipos de tumor, se comunicó neutropenia en el 34,6 % de los pacientes y el 16,5 % tuvo acontecimientos de grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 43 días (intervalo: 1 día a 31,9 meses), y la mediana de duración del primer episodio fue de 22 días (intervalo: 1 día a 17,0 meses). Se comunicó neutropenia febril en el 0,9 % de los pacientes y el 0,1% eran de Grado 5.

Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

En los pacientes tratados con Enhertu 5,4 mg/kg en los estudios clínicos para varios tipos de tumor (n = 1449), se comunicó una disminución de la FEVI en 57 pacientes (3,9 %), de los que 10 (0,47 %) fueron de grado 1, 40 (2,8 %) de grado 2 y 7 (0,5 %) de grado 3. La frecuencia observada de disminución de la FEVI de acuerdo con los parámetros de laboratorio (ecocardiograma o MUGA) fue de 198/1321 (15,0 %) para los casos de grado 2, y 12/1321 (0,9 %) para los de grado 3. No se ha estudiado el tratamiento con Enhertu en pacientes con una FEVI menor del 50 % antes de iniciar el tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión

En pacientes tratados con Enhertu 5,4 mg/kg en estudios clínicos (n = 1449) en múltiples tipos de tumores, se informaron reacciones relacionadas con la infusión en 18 pacientes (1,2%), todas las cuales fueron de gravedad de Grado 1 o Grado 2. No se informaron eventos de Grado 3. Tres eventos (0,2%) de reacciones relacionadas con la infusión provocaron interrupciones de la dosis y ningún evento provocó la discontinuación del tratamiento.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. Con todas las dosis evaluadas en los estudios clínicos, el 2,1 % (47/2213) de los pacientes evaluables desarrolló anticuerpos contra trastuzumab deruxtecán tras el tratamiento con

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Enhertu. La incidencia de anticuerpos neutralizantes emergentes del tratamiento contra trastuzumab deruxtecán fue del 0,1 % (2/2213). No hubo asociación entre el desarrollo de anticuerpos y las reacciones de tipo alérgico.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad en esta población.

Edad avanzada

En los pacientes tratados con 5,4 mg/kg de Enhertu en los estudios clínicos para varios tipos de tumor (n = 1449), el 24,2 % tenía 65 años o más y el 4,3 % tenía 75 años o más. Se observó una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 en los pacientes de 65 años o más (48,9 %), en comparación con los pacientes menores de 65 años (42,3 %), lo que dio lugar a más interrupciones debido a las reacciones adversas.

Diferencias étnicas

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en la exposición o eficacia entre pacientes de diferentes grupos étnicos.

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.

Sobredosis

No se ha determinado la dosis máxima tolerada de trastuzumab deruxtecán. En los estudios clínicos no se han evaluado dosis únicas superiores a 8,0 mg/kg. En caso de sobredosis, se debe controlar estrechamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas e iniciar el tratamiento sintomático adecuado.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. con todas las dosis evaluadas en los estudios clínicos, el 2,1 % (47/2213) de los pacientes evaluables desarrolló anticuerpos contra trastuzumab deruxtecán tras el tratamiento con enhertu. la incidencia de anticuerpos neutralizantes emergentes del tratamiento contra trastuzumab deruxtecán fue del 0,1 % (2/2213). no hubo asociación entre el desarrollo de anticuerpos y las reacciones de tipo alérgico.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración junto con ritonavir, un inhibidor de OATP1B, CYP3A y gp-P, o con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A y gp-P, no produjo un aumento clínicamente significativo (10-20 % aproximadamente) de la exposición al trastuzumab deruxtecán ni al inhibidor de la topoisomerasa I liberado, DXd. No es necesario ajustar la dosis durante la administración de trastuzumab deruxtecán junto con medicamentos que son inhibidores de CYP3A o de los transportadores OATP1B o gp-P.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe verificar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas antes de iniciar el tratamiento con Enhertu.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Enhertu y durante al menos 7 meses después de la última dosis.

Los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Enhertu y durante al menos 4 meses después de la última dosis.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Enhertu en mujeres embarazadas. Sin embargo, trastuzumab, un antagonista de los receptores HER2, puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En notificaciones poscomercialización, el uso de trastuzumab durante el embarazo dio lugar a casos de oligohidramnios que en algunos casos se manifestaron como hipoplasia pulmonar mortal, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. En función de los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, se puede esperar que el componente inhibidor de la topoisomerasa I de Enhertu, DXd, cause daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

No se recomienda la administración de Enhertu a mujeres embarazadas, y se debe informar a las pacientes de los posibles riesgos para el feto antes de que se queden embarazadas. Las mujeres que se queden embarazadas deben ponerse en contacto inmediatamente con su médico. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con Enhertu o en los 7 meses siguientes a la última dosis de Enhertu, se recomienda un control estrecho.

Lactancia

Se desconoce si trastuzumab deruxtecán se excreta en la leche materna. La IgG humana se secreta en la leche materna, y se desconoce el potencial de absorción y de reacciones adversas graves para el lactante. Por lo tanto, las mujeres no deben dar el pecho durante el tratamiento con Enhertu ni durante 7 meses después de la última dosis. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Enhertu para la madre.

Fertilidad

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se han realizado estudios específicos de fertilidad con trastuzumab deruxtecán. En función de los resultados de los estudios de toxicidad en animales, Enhertu puede afectar a la función reproductora y fertilidades masculinas. Se desconoce si trastuzumab deruxtecán o sus metabolitos se encuentran en el líquido seminal. Antes de iniciar el tratamiento, se debe aconsejar a los pacientes varones que busquen asesoramiento sobre la conservación de esperma. Los pacientes varones no deben congelar o donar esperma durante todo el periodo de tratamiento, ni durante al menos 4 meses después de la última dosis de Enhertu.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Enhertu sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas en caso de presentar fatiga, cefalea o mareo durante el tratamiento con Enhertu

Dosificación y Grupo etario:

Posología y Forma de administración

Enhertu debe ser prescrito por un médico y administrado bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Enhertu (trastuzumab deruxtecán) y no trastuzumab o trastuzumab emtansina.

Enhertu no se debe sustituir por trastuzumab ni por trastuzumab emtansina.

Los pacientes tratados con trastuzumab deruxtecán para el cáncer de mama deben tener tumores HER2-positivos documentados, que se definen como una puntuación de 3 + mediante inmunohistoquímica (IHC) o un cociente $\geq 2,0$ mediante hibridación in situ (ISH) o mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) determinado por medio de un dispositivo médico para diagnóstico in vitro (IVD) con el marcado CE. Si no se dispone de un IVD con el marcado CE, se debe evaluar el estado de HER2 mediante una prueba validada alternativa.

Posología

La dosis recomendada de Enhertu es de 5,4 mg/kg administrado como una infusión intravenosa una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta presentar progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

La dosis inicial se debe administrar como una infusión intravenosa de 90 minutos. Si la infusión anterior se toleró bien, las dosis siguientes de Enhertu se pueden administrar como infusiones de 30 minutos.

Se debe reducir la velocidad de infusión de Enhertu o interrumpir la administración si el paciente presenta síntomas relacionados con la infusión. Se debe suspender

permanentemente el tratamiento con Enhertu en caso de presentar reacciones graves a la infusión.

Premedicación

Enhertu es emetógeno, lo que incluye náuseas y/o vómitos retardados. Antes de cada dosis de Enhertu, los pacientes deben ser premedicados con un régimen combinado de dos o tres medicamentos (p. ej., dexametasona con un antagonista del receptor 5-HT3 y/o un antagonista del receptor NK1, así como otros medicamentos según se indique). para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia.

Modificaciones de la dosis

El manejo de las reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento de Enhertu de acuerdo con las pautas que figuran en las Tablas 1 y 2.

No se debe aumentar la dosis de Enhertu después de haberla reducido.

Tabla 1: Esquema de Reducción de Dosis

Esquema de reducción de dosis	Cáncer de Mama
Dosis inicial recomendada	5.4 mg/kg
Primera reducción de dosis	4.4 mg/kg
Segunda reducción de dosis	3.2 mg/kg
Necesidad de una mayor reducción de la dosis	Interrupción el tratamiento.

Tabla 2: Modificaciones de dosis por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis	Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis asintomática (grado 1)	Interrumpir Enhertu hasta que se resuelva a grado 0, luego: - Si se resuelve en 28 días o menos desde la fecha de inicio, mantener la dosis. - Si se resuelve en más de 28 días desde la fecha de inicio, reducir la dosis un nivel (ver la Tabla 1). - Considerar el tratamiento con corticoesteroides tan pronto como se sospeche la presencia de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (ver sección 4.4).

Reacción adversa	Gravedad		Modificación del tratamiento
	Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis sintomática (grado 2 o mayor)		- Suspender permanentemente el tratamiento con Enhertu. - Iniciar rápidamente el tratamiento con corticosteroides tan pronto como se sospeche enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (ver sección 4.4).
Neutropenia	Grado 3 (menos de $1,0 \times 10^9/l$)		Interrumpir Enhertu hasta que se resuelva a grado 2 o menor, luego mantener la dosis.
	Grado 4 (menos de $0,5 \times 10^9/l$)		- Interrumpir Enhertu hasta que se resuelva a grado 2 o menor. - Reducir la dosis en un nivel (ver la Tabla 1).
Neutropenia febril	Recuento absoluto de neutrófilos menor de $1,0 \times 10^9/l$ y temperatura mayor de $38,3^\circ C$ o una temperatura sostenida de $38^\circ C$ o más durante más de una hora.		- Interrumpir Enhertu hasta que se resuelva. - Reducir la dosis en un nivel (ver la Tabla 1).
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida	FEVI mayor del 45 % y disminución absoluta respecto al valor basal del 10 % al 20 %		Continuar el tratamiento con Enhertu.
	FEVI del 40 % al 45 %	Y disminución absoluta respecto al valor basal menor del 10 %	- Continuar el tratamiento con Enhertu. - Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas.
		Y disminución absoluta respecto al valor basal del 10 % al 20 %	- Interrumpir Enhertu. - Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. - Si la FEVI no se ha recuperado dentro del 10 % respecto al valor basal, suspender permanentemente el tratamiento con Enhertu. - Si la FEVI se recupera dentro del 10 % respecto al valor basal, reanudar el tratamiento con Enhertu a la misma dosis.
	FEVI menor del 40 % o disminución absoluta respecto al valor basal mayor del 20 %		- Interrumpir Enhertu. - Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. - Si se confirma una FEVI menor del 40 % o una disminución absoluta respecto al valor basal mayor del 20 %, suspender permanentemente el tratamiento con Enhertu.
	Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática		Suspender permanentemente el tratamiento con Enhertu.

Los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 5.0 (NCI-CTCAE v. 5.0).

Dosis retrasada u olvidada

Si se retrasa u olvida una dosis programada, se debe administrar lo antes posible sin esperar al siguiente ciclo programado. El esquema de administración se debe ajustar para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La infusión se debe administrar a la dosis y velocidad que el paciente haya tolerado en la infusión más reciente.

Poblaciones Especiales

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de Enhertu en pacientes de 65 años o más. Los datos disponibles en pacientes ≥ 75 años son limitados

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 60 y < 90 ml/min) o moderada (CLcr ≥ 30 y < 60 ml/min) (ver sección 5.2). No se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal ya que la insuficiencia renal grave fue un criterio de exclusión en los estudios clínicos. Se ha observado una mayor incidencia de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis de grado 1 y 2 dando lugar a un aumento de la suspensión definitiva del tratamiento en pacientes con insuficiencia renal moderada. Se debe controlar estrechamente a los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave para detectar reacciones adversas incluidas enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis de grado 1 y 2.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con bilirrubina total $\leq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN), independientemente del valor de aspartato transaminasa (AST). No se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en pacientes con bilirrubina total $> 1,5$ veces el LSN, independientemente del valor de AST, debido a la falta de datos; por lo tanto, se debe controlar estrechamente a estos pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Enhertu en niños y adolescentes menores de 18 años.

No se dispone de datos.

Forma de administración

Enhertu se administra por vía intravenosa. Debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado como una infusión intravenosa. Enhertu no se debe administrar como una inyección rápida intravenosa o bolo intravenoso.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, uso institucional

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
L01FD04	TRASTUZUMAB DERUXTECÁN	POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A	100 mg / Vial

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		SOLUCIÓN INYECTABLE	
--	--	------------------------	--

Adicionalmente, la Sala recomienda 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 5,0 del producto Enhertu 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 no recomienda la declaración de nueva entidad con protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo trastuzumab deruxtecán es un análogo de moléculas ya conocidas y comercializadas en Colombia desde hace varios años con el mismo mecanismo de acción.

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.

3.1.2.9 VOXZOGO 0,8 MG/ML

Expediente : 20231805
Radicado : 20221133568 / 20241045903
Fecha : 27/02/2024
Interesado : Biomarin Colombia LTDA.

Composición:

Expresada en mg/mL (concentración nominal por mL luego de la reconstitución): Vosoritida 0.8

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable

Indicaciones:

Voxzogo está indicado para el tratamiento de la acondroplasia en pacientes de 2 años de edad y mayores cuyas epífisis no se hayan cerrado. El diagnóstico de acondroplasia debe confirmarse mediante pruebas genéticas adecuadas.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000435 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 numeral 3.1.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221133568 / 20241045903 se presenta respuesta al Auto No. 2024000435 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 numeral 3.1.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para vosoritida polvo liofilizado 0.8 mg/vial (Voxzogo®).

En el mencionado Auto se manifestó incertidumbre sobre efectos a largo plazo y se requirió al interesado para presentar evidencia clínica adicional, justificar la inclusión de niños de 2 a 5 años y de 15 a 18 años que no fueron incluidos en el estudio principal, presentar información desagregada por grupos de edad y justificar la protección de datos a la luz del Decreto 2085 de 2002.

En la respuesta al Auto el interesado argumenta que los pacientes con acondroplasia tienen una calidad de vida significativamente más baja en comparación con la población general a causa de su baja talla y propone que dado que vosoritida mejora la velocidad de crecimiento, es de esperar que también mejore la talla y la calidad de vida. Sin embargo, no aporta datos que evidencien que quienes reciben vosoritida mejoran las evaluaciones de calidad de vida respecto a no recibir el medicamento o haber recibido otros tratamientos.

Señala que en pacientes con acondroplasia la velocidad de crecimiento se ralentiza posterior al primer mes de vida y que se “pierden” alrededor de 15 cm de altura durante los primeros 2 años de vida y casi 23 cm durante los primeros 5 años.

Hace alusión a los resultados ya presentados de los estudios NCT02055157 (111-202 incluyó 35 niños de 4 a 14 años), NCT03197766 (111-301, incluyó 121 niños de 5 a 15 años) y NCT03583697 (111-206, incluyó 75 niños de 0 a 5 años).

Presenta resultados adicionales de los estudios de extensión sin brazo control NCT02724228 (111-205), NCT03424018 (111-302) y NCT03989947 (111-208), que incluyeron 30, 119 y 73 pacientes respectivamente, que sugieren que el efecto sobre la velocidad de crecimiento se mantiene por 5 años y, en comparación con historia natural de la condición y grupos que recibieron placebo en otros estudios, se observa mejoría en el Z score, la cual es mayor entre quienes reciben el medicamento por más tiempo, con mejoría promedio en talla de 9 cm en 5 años. En los estudios de extensión hubo frecuente discontinuación del tratamiento y no identificaron nuevas señales de seguridad.

Menciona que, con la información disponible, vosoritida ha sido aprobado en países de referencia.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con la información allegada la Sala considera que evidencia con alta certeza concluye que la administración de vosoritida a niños de 5 a 15 años con acondroplasia produce incremento de la velocidad de crecimiento en corto plazo 52 semanas (1.57 cm más que placebo), sin impacto en la calidad de vida; evidencia con baja certeza (estudios de extensión de un solo brazo, alta tasa de abandono y comparación indirecta) sugiere mantenimiento de mejora en velocidad de crecimiento e incremento de talla a 5 años; no hay evidencia en relación con efectos a largo plazo en calidad de vida, limitaciones físicas y sociales, talla final, sobrevida; no han surgido señales de seguridad adicionales preocupantes.

En opinión de la Sala persiste incertidumbre sobre efecto en: 1) calidad de vida, 2) talla final y su relevancia clínica, 3) limitaciones físicas y sociales y 4) seguridad a largo plazo; se requiere información clínica adicional que confirme los potenciales beneficios del tratamiento con vosoritida en pacientes con acondroplasia y disminuya incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo.

La Sala reconoce la falta de opciones de tratamiento para pacientes con acondroplasia y considera que si los resultados de la evidencia clínica allegada se confirman con estudios adicionales, vosoritida podría ser una opción de tratamiento; sin embargo, recomienda que lo más conveniente es que los pacientes con esta condición tengan la oportunidad de ser incluidos en estudios clínicos que permitan disminuir la incertidumbre respecto a posibles beneficios y riesgos, estudios que deben ser diseñados y ejecutados con el menor riesgo de sesgo posible, con protocolos claramente definidos.

Dado lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

3.1.2.10 VOXZOGO 2.0 MG/ML

Expediente : 20231810
Radicado : 20221133607 / 20241045888
Fecha : 27/02/2024
Interesado : Biomarin Colombia LTDA.

Composición:

Expresada en mg/mL (concentración nominal por mL luego de la reconstitución): Vosoritida 2.0

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

Voxzogo está indicado para el tratamiento de la acondroplasia en pacientes de 2 años de edad y mayores cuyas epífisis no se hayan cerrado. El diagnóstico de acondroplasia debe confirmarse mediante pruebas genéticas adecuadas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000436 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 numeral 3.1.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221133607 / 20241045888 se presenta respuesta al Auto No. 2024000436 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 numeral 3.1.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para vosoritida polvo liofilizado 2.0 mg/vial (Voxzogo®).

En el mencionado Auto se manifestó incertidumbre sobre efectos a largo plazo y se requirió al interesado para presentar evidencia clínica adicional, justificar la inclusión de niños de 2 a 5 años y de 15 a 18 años que no fueron incluidos en el estudio principal, presentar información desagregada por grupos de edad y justificar la protección de datos a la luz del Decreto 2085 de 2002.

En la respuesta al Auto el interesado argumenta que los pacientes con acondroplasia tienen una calidad de vida significativamente más baja en comparación con la población general a causa de su baja talla y propone que dado que vosoritida mejora la velocidad de crecimiento, es de esperar que también mejore la talla y la calidad de vida. Sin embargo, no aporta datos que evidencien que quienes reciben vosoritida mejoran las evaluaciones de calidad de vida respecto a no recibir el medicamento o haber recibido otros tratamientos.

Señala que en pacientes con acondroplasia la velocidad de crecimiento se ralentiza posterior al primer mes de vida y que se “pierden” alrededor de 15 cm de altura durante los primeros 2 años de vida y casi 23 cm durante los primeros 5 años.

Hace alusión a los resultados ya presentados de los estudios NCT02055157 (111-202 incluyó 35 niños de 4 a 14 años), NCT03197766 (111-301, incluyó 121 niños de 5 a 15 años) y NCT03583697 (111-206, incluyó 75 niños de 0 a 5 años).

Presenta resultados adicionales de los estudios de extensión sin brazo control NCT02724228 (111-205), NCT03424018 (111-302) y NCT03989947 (111-208), que incluyeron 30, 119 y 73 pacientes respectivamente, que sugieren que el efecto sobre la velocidad de crecimiento se mantiene por 5 años y, en comparación con historia natural de la condición y grupos que recibieron placebo en otros estudios, se observa mejoría en el Z score, la cual es mayor entre quienes reciben el medicamento por más tiempo, con mejoría

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

promedio en talla de 9 cm en 5 años. En los estudios de extensión hubo frecuente discontinuación del tratamiento y no identificaron nuevas señales de seguridad.

Menciona que, con la información disponible, vosoritida ha sido aprobado en países de referencia.

Con la información allegada la Sala considera que evidencia con alta certeza concluye que la administración de vosoritida a niños de 5 a 15 años con acondroplasia produce incremento de la velocidad de crecimiento en corto plazo 52 semanas (1.57 cm más que placebo), sin impacto en la calidad de vida; evidencia con baja certeza (estudios de extensión de un solo brazo, alta tasa de abandono y comparación indirecta) sugiere mantenimiento de mejora en velocidad de crecimiento e incremento de talla a 5 años; no hay evidencia en relación con efectos a largo plazo en calidad de vida, limitaciones físicas y sociales, talla final, sobrevida; no han surgido señales de seguridad adicionales preocupantes.

En opinión de la Sala persiste incertidumbre sobre efecto en: 1) calidad de vida, 2) talla final y su relevancia clínica, 3) limitaciones físicas y sociales y 4) seguridad a largo plazo; se requiere información clínica adicional que confirme los potenciales beneficios del tratamiento con vosoritida en pacientes con acondroplasia y disminuya incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo.

La Sala reconoce la falta de opciones de tratamiento para pacientes con acondroplasia y considera que, si los resultados de la evidencia clínica allegada se confirman con estudios adicionales, vosoritida podría ser una opción de tratamiento; sin embargo, recomienda que lo más conveniente es que los pacientes con esta condición tengan la oportunidad de ser incluidos en estudios clínicos que permitan disminuir la incertidumbre respecto a posibles beneficios y riesgos, estudios que deben ser diseñados y ejecutados con el menor riesgo de sesgo posible, con protocolos claramente definidos.

Dado lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

3.1.2.11. SARCLISA®

Expediente : 20232006
Radicado : 20221136438 / 20241038362
Fecha : 20/02/2024
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene 100 mg de Isatuximab en 5 mL de concentrado para solución para infusión

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

SARCLISA está indicado, en combinación con pomalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.2023011506 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 numeral 3.1.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241038362 se solicita evaluación respuesta al Auto No. No.2023011506 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 numeral 3.1.2.3 SEMNNIMB para Isatuximab Concentrado para solución para infusión 100 mg/5 ml (Sarclisa®). El interesado solicita Evaluación farmacológica, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, asimismo aprobación de inserto e ipp versión 01. 19-May-2022 basada en CCDS V05 - LRC-17-Feb-2022 allegado mediante Radicado No. 20221136438

La sala solicito al interesado "...En cuanto la solicitud de declaración de nueva entidad química, la Sala solicita al interesado que la justifique teniendo en cuenta que actualmente se encuentra daratumumab que también es un anticuerpo antiCD-38".

El interesado argumenta que..." existen diferencias significativas en el mecanismo de acción entre daratumumab e isatuximab. Los epítomos de daratumumab e isatuximab en CD38 son diferentes, lo que podría explicar la diferente capacidad de ambos anticuerpos para unirse a CD38 en la superficie de los glóbulos rojos, inducir la apoptosis de las células tumorales que expresan CD38 y bloquear la actividad enzimática de CD38. Estudios demostraron que isatuximab abarca parcialmente el sitiocatalítico sin bloquearlo, mientras que daratumumab se une fuera del sitio.

En particular, a través de la comparación de secuencias, se concluye que isatuximab y daratumumab tienen secuencias y parátomos diferentes, y que estos productos no están relacionados con las mismas combinaciones de secuencias de proteínas germinales humanas. Por otra parte, los epítomos de daratumumab e isatuximab en CD38 son diferentes, lo que podría explicar la diferente capacidad de ambos anticuerpos para unirse a CD38 en la superficie de los GR".

Una vez revisado los argumentos expuestos por el interesado, donde ratifica que el blanco terapeutico de Isatuxumibab es la molécula CD38 a igual que la molécula daratumumab, pero con diferentes epítotes que impactan solamente la actividad inhibidora de CD38, proapoptótica y otras, la Sala considera que las diferencias son sutiles, por tanto, recomienda la negación de protección de datos de acuerdo con el el Decreto 2085 de 2002.

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

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada vial contiene 100 mg de Isatuximab en 5 mL de concentrado para solución para infusión

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

SARCLISA está indicado, en combinación con pomalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma.

Contraindicaciones:

SARCLISA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a isatuximab o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones a la infusión

Se han observado reacciones a la infusión (IR), en su mayoría leves o moderadas, en el 38,2% de los pacientes tratados con SARCLISA en ICARIA-MM. En ICARIA-MM, todos los IR empezaron durante la primera infusión de SARCLISA y se resolvieron el mismo día en la mayoría de los pacientes. Los síntomas más comunes de una IR incluyeron disnea, tos, escalofríos y náuseas. Los signos y síntomas graves más comunes incluyeron hipertensión, disnea y broncoespasmo.

SARCLISA puede causar reacciones graves a la infusión, incluidas reacciones anafilácticas.

Para disminuir el riesgo y la gravedad de las IR, los pacientes deben ser premedicados antes de la infusión de SARCLISA con acetaminofén, difenhidramina o equivalente; la dexametasona se debe utilizar como premedicación y como tratamiento contra el mieloma. Los signos vitales deben controlarse con frecuencia durante toda la infusión de SARCLISA. Cuando sea necesario, interrumpa la infusión de SARCLISA y proporcione las medidas médicas y de apoyo adecuadas. En caso de que los síntomas no mejoren a Grado ≤ 1 después de la interrupción de la infusión de SARCLISA, persistan o empeoren a pesar de los medicamentos apropiados, requieran hospitalización o sean potencialmente mortales, suspenda permanentemente SARCLISA e implemente el manejo adecuado.

Interferencia con pruebas serológicas (prueba de antiglobulina indirecta)

SARCLISA se une a la proteína CD38 en los glóbulos rojos (RBCs por su sigla en inglés) y puede causar un resultado falso positivo en la prueba de antiglobulina indirecta (prueba de Coombs indirecta). En ICARIA-MM, la prueba de antiglobulina indirecta fue positiva durante el tratamiento con Isa-Pd en el 67,7% de los pacientes analizados. En pacientes con una prueba de antiglobulina indirecta positiva, se administraron transfusiones de sangre sin evidencia de hemólisis. La tipificación ABO/RhD no se vio afectada por el

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento con SARCLISA. Para evitar posibles problemas con la transfusión de glóbulos rojos, los pacientes tratados con SARCLISA deben realizarse análisis de tipo de sangre y pruebas de detección antes de la primera infusión de SARCLISA. Se puede considerar la fenotipificación antes de comenzar el tratamiento con SARCLISA según la práctica local. Si el tratamiento con SARCLISA ya ha comenzado, se debe informar al banco de sangre de que el paciente está recibiendo SARCLISA y la interferencia de SARCLISA con las pruebas de compatibilidad sanguínea se puede resolver utilizando glóbulos rojos tratados con ditiotreitol (DTT). Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles con ABO/RhD no cruzados según las prácticas locales del banco de sangre.

Neutropenia

En pacientes tratados con Isa-Pd, ocurrió neutropenia como una anomalía de laboratorio en el 96,1% de los pacientes y como una reacción adversa en el 46,7% de los pacientes, con neutropenia de grado 3-4 reportada como una anomalía de laboratorio en el 84,9% de los pacientes y como una reacción adversa en el 45,4% de los pacientes. Se han observado complicaciones neutropénicas en el 30,3% de los pacientes, incluyendo 11,8% de neutropenia febril y 25,0% de infecciones neutropénicas.

Controle el recuento completo de células sanguíneas periódicamente durante el tratamiento. Puede considerarse la profilaxis con antibióticos y antivirales (como la profilaxis de herpes zóster) durante el tratamiento. Vigile a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. No se recomiendan reducciones de la dosis de SARCLISA. Pueden ser necesarios retrasos en la dosis de SARCLISA y el uso de factores estimulantes de colonias (p. ej., G-CSF) para permitir la mejoría del recuento de neutrófilos.

Interferencia con la evaluación de la respuesta

SARCLISA es un anticuerpo monoclonal kappa IgG que puede detectarse incidentalmente tanto en ensayos de electroforesis de proteínas séricas (SPE por su sigla en inglés) como de inmunofijación (IFE por su sigla en inglés) utilizados para la monitorización clínica de la proteína M endógena. Esta interferencia puede afectar la precisión de la determinación de la respuesta completa en algunos pacientes con proteína de mieloma IgG kappa. Se evaluaron veintidós pacientes en el grupo de Isa-Pd que cumplieron con los criterios de VGPR (Muy buena respuesta parcial) con positividad de inmunofijación residual solamente para detectar interferencias. Las muestras de suero de estos pacientes se analizaron mediante espectrometría de masas para separar la señal SARCLISA de la señal de la proteína M del mieloma. En 11 de 22 pacientes, no hubo niveles detectables de proteína M de mieloma residual en el nivel de sensibilidad de la prueba de inmunofijación (25 mg/dL); 10 de los 11 pacientes tenían mieloma del subtipo IgG al inicio del estudio, mostrando interferencia de SARCLISA con el ensayo de inmunofijación.

Segunda neoplasia maligna primaria

Se notificaron segundas neoplasias malignas primarias (SPM por su sigla en inglés) con isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona (ICARIA-MM). La incidencia global de SPM en todos los pacientes expuestos a SARCLISA es del 3,6%. Los médicos deben vigilar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

según las directrices del Grupo de Trabajo Internacional sobre mieloma (IMWG por su sigla en inglés) para detectar la aparición de SPM e iniciar el tratamiento según lo indicado.

Reacciones adversas:

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia CIOMS, cuando corresponda:

Muy frecuentes $\geq 10\%$; Frecuentes ≥ 1 y $\geq 10\%$; Poco frecuentes $\geq 0,1$ y $<1\%$; Raros ≥ 0.01 y $< 0.1\%$; Muy raro $< 0.01\%$; desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

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

Ensayos clínicos

Terapia combinada con SARCLISA, pomalidomida y dexametasona en el mieloma múltiple (ICARIA-MM)

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad descritos en esta sección se basan en ICARIA-MM, un ensayo clínico aleatorizado y abierto en pacientes con mieloma múltiple previamente tratado. En ICARIA-MM, se administró SARCLISA 10 mg/kg en combinación con pomalidomida y dexametasona. Para la evaluación de las reacciones adversas, SARCLISA combinado con pomalidomida y dexametasona se comparó con pomalidomida y dexametasona.

Las reacciones adversas más frecuentes (en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con Isa-Pd) fueron neutropenia (46,7% con Isa-Pd vs 33,6% con Pd como reacción adversa, 96,1% con Isa-Pd vs 93,2% con Pd como anomalía de laboratorio), reacciones a la infusión (38,2% con Isa-Pd vs 0% con Pd), neumonía (30,9% con Isa-Pd vs 22,8% con Pd), infección del tracto respiratorio superior (28,3% con Isa-Pd vs 17,4% con Pd), diarrea (25,7% con Isa-Pd vs 19,5% con Pd) y bronquitis (23,7% con Isa-Pd vs 8,7% con Pd). Las reacciones adversas graves más frecuentes (en $\geq 5\%$ de los pacientes) fueron neumonía (25,7% con Isa-Pd vs 19,5% con Pd) y neutropenia febril (6,6% con Isa-Pd vs 2,0% con Pd).

Se notificó la interrupción permanente del tratamiento debido a reacciones adversas en 11 pacientes (7,2%) tratados con SARCLISA 10 mg/kg en combinación con pomalidomida y dexametasona (Isa-Pd) y en 19 pacientes (12,8%) tratados con pomalidomida y dexametasona (Pd).

Lista tabulada de reacciones adversas

En las tablas 3 y 4 se presentan las reacciones adversas observadas durante el periodo de tratamiento en 301 pacientes con mieloma múltiple, tratados con SARCLISA 10 mg/kg en combinación con pomalidomida y dexametasona (Isa-Pd) frente a pomalidomida y dexametasona (Pd).

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y $\geq 5\%$ mayores en el grupo Isa -Pd versus el grupo Pd - Estudio ICARIA-MM

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sistema Primario Clase de Órganos Término Preferido	SARCLISA + Pomalidomida + Dexametasona (N=152) n(%)			Pomalidomida + Dexametasona (N=149) n(%)		
	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4
Reacción a la infusión	58 (38.2)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
Infecciones e infestaciones						
Neumonía^b	47 (30.9)	33 (21.7)	5 (3.3)	34 (22.8)	24 (16.1)	4 (2.7)
Infección del tracto respiratorio superior	43 (28.3)	5 (3.3)	0	26 (17.4)	1 (0.7)	0
Bronquitis	36 (23.7)	5 (3.3)	0	13 (8.7)	1 (0.7)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Neutropenia^c	71 (46.7)	24 (15.8)	45 (29.6)	50 (33.6)	25 (16.8)	23 (15.4)
Neutropenia febril	18 (11.8)	16 (10.5)	2 (1.3)	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)

Sistema Primario Clase de Órganos Término Preferido	SARCLISA + Pomalidomida + Dexametasona (N=152) n(%)			Pomalidomida + Dexametasona (N=149) n(%)		
	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea	23 (15.1)	6 (3.9)	0	15 (10.1)	2 (1.3)	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	39 (25.7)	3 (2.0)	0	29 (19.5)	1 (0.7)	0
Náuseas	23 (15.1)	0	0	14 (9.4)	0	0
Vómito	18 (11.8)	2 (1.3)	0	5 (3.4)	0	0

^a En el cuadro 3 sólo se indican los eventos adversos derivados del tratamiento (TEAEs por su sigla en inglés). Los valores del laboratorio de hematología se indican en la Tabla 4.

^b El término neumonía es una agrupación de los siguientes términos: neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, neumonía, neumonía haemophilus, neumonía influenzal, neumonía neumocócica, neumonía estreptocócica, neumonía viral, neumonía por candida, neumonía bacteriana, infección por haemophilus, infección pulmonar, neumonía fúngica y neumonía por pneumocystis jirovecii.

^c Los valores de laboratorio de hematología se registraron como TEAE solo si condujeron a la interrupción del tratamiento y/o a la modificación de la dosis y/o cumplieron un criterio grave.
MedDRA 21.0

Tabla 4 – Anomalías en análisis de laboratorio de hematología surgidas durante el tratamiento en pacientes que recibieron el tratamiento con Isa-Pd versus tratamiento con Pd - ICARIA-MM

Parámetro de laboratorio	SARCLISA + Pomalidomida + Dexametasona (N=152) n(%) ^a			Pomalidomida + Dexametasona (N=149) n(%) ^a		
	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4
Anemia	151 (99.3)	48 (31.6)	0	145 (98.6)	41 (27.9)	0
Neutropenia	146 (96.1)	37 (24.3)	92 (60.5)	137 (93.2)	57 (38.8)	46 (31.3)
Linfopenia	140 (92.1)	64 (42.1)	19 (12.5)	137 (93.2)	52 (35.4)	12 (8.2)
Trombocitopenia	127 (83.6)	22 (14.5)	25 (16.4)	118 (80.3)	14 (9.5)	22 (15.0)

^a El denominador utilizado para el cálculo porcentual es el número de pacientes con al menos 1 evaluación de la prueba de laboratorio durante el período de observación considerado.
Versión de CTCAE: 4.03

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones a la infusión

En el estudio ICARIA-MM, se notificaron reacciones a la infusión (IR, definidas como reacciones adversas asociadas con las perfusiones de SARCLISA, con un inicio típicamente dentro de las 24 horas posteriores al inicio de la infusión) en 58 pacientes (38,2%) tratados con SARCLISA. Todos los pacientes que experimentaron IR, los experimentaron durante la primera infusión de SARCLISA, con 3 pacientes (2,0%) también con IR en su segunda infusión, y 2 pacientes (1,3%) en su cuarta infusión. Se informaron IR de grado 1 en el 3,9%, grado 2 en el 31,6%, grado 3 en el 1,3% y grado 4 en el 1,3% de los pacientes. No se notificaron reacciones a la infusión de grado 5. Los signos y síntomas de las IR de grado 3 o 4 incluyeron disnea, hipertensión y broncoespasmo. La incidencia de interrupciones de la infusión debido a reacciones a la infusión fue del 28,9%. La mediana del tiempo hasta la interrupción de la infusión fue de 55 minutos. La mediana de duración de la infusión de SARCLISA fue de 3,3 horas durante la primera infusión y de 2,8 horas para las perfusiones posteriores. Isatuximab se suspendió en el 2,6% de los pacientes debido a reacciones a la infusión. En ensayos clínicos de mieloma múltiple, se han notificado reacciones anafilácticas en asociación con reacciones a la infusión en el 0,3% de los pacientes. Los signos y síntomas de las reacciones anafilácticas incluyeron broncoespasmo, disnea, angioedema e hinchazón. No se notificaron reacciones anafilácticas en el ensayo clínico ICARIA-MM.

En un estudio separado (TCD14079 Parte B) con SARCLISA 10 mg/kg administrado a partir de un volumen de infusión fijo de 250 ml en combinación con Pd, se notificaron IR (todos de grado 2) en el 40,4% de los pacientes, en la primera administración, el día de la infusión. La mediana de la duración de la infusión fue de 3,70 horas para la primera infusión, 1,85 horas para la segunda infusión y 1,25 horas a partir de la tercera infusión en adelante. En general, el perfil de seguridad de SARCLISA 10 mg/kg administrado como un volumen

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de infusión fijo de 250 ml fue similar al de SARCLISA tal y como se administró en el estudio ICARIA-MM.

Infecciones

En ICARIA-MM, la incidencia de infecciones de Grado 3 o superior fue del 42,8%. La neumonía fue la infección grave notificada con mayor frecuencia con Grado 3, notificada en el 21,7% de los pacientes en el grupo isa-Pd en comparación con el 16,1% en el grupo Pd, y con grado 4 en el 3,3% de los pacientes en el grupo isa-Pd en comparación con el 2,7% en el grupo Pd. Se informaron interrupciones del tratamiento debidas a la infección en el 2,6% de los pacientes del grupo isa-Pd en comparación con el 5,4% en el grupo de Pd. Se notificaron infecciones mortales en el 3,3% de los pacientes del grupo isa-Pd y en el 4,0% en el grupo de Pd.

En ensayos clínicos de mieloma múltiple recidivante y refractario, se notificó herpes zóster en el 2,0% de los pacientes. En ICARIA-MM, la incidencia de herpes zóster fue del 4,6% en el grupo de isa-Pd en comparación con el 0,7% en el grupo de Pd.

Segunda neoplasia maligna primaria

En el estudio ICARIA-MM, se notificaron segundas neoplasias malignas primarias (SPM) en el 3,9% de los pacientes del grupo isa-Pd y en el 0,7% en el grupo Pd e incluyeron cáncer de piel en el 2,6 % de los pacientes de grupo isa-Pd y en el 0,7% del grupo Pd. Los pacientes continuaron el tratamiento después de la resección del cáncer de piel.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad a SARCLISA.

En ICARIA-MM, ningún paciente dio positivo para anticuerpos antifármaco (ADA por su sigla en inglés). Por lo tanto, no se determinó el estado de ADA neutralizantes. En general, en 6 estudios clínicos en mieloma múltiple (MM) con SARCLISA como agente único y en terapias combinadas que incluye el estudio ICARIA-MM (N = 564), la incidencia de ADA surgidos durante el tratamiento fue 2,3%. No se observó ningún efecto de los ADA sobre la farmacocinética, la seguridad o la eficacia de SARCLISA.

Interacciones:

SARCLISA no tiene impacto en la farmacocinética de pomalidomida, o viceversa

Reproducción

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de SARCLISA en mujeres embarazadas. no se han realizado estudios de toxicidad sobre la reproducción animal con SARCLISA. no se pueden establecer conclusiones con respecto a si SARCLISA es seguro o no para su uso durante el embarazo.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se sabe que los anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina g1 atraviesan la placenta. no se recomienda el uso de SARCLISA en mujeres embarazadas. las mujeres en edad fértil tratadas con SARCLISA deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 5 meses después del cese del tratamiento con SARCLISA.

Para conocer otros medicamentos que se administran con SARCLISA, consulte la información de prescripción actual respectiva.

Lactancia

No existen datos disponibles sobre la presencia de SARCLISA en la leche materna humana, la producción de leche o los efectos en el lactante amamantado. Sin embargo, se sabe que la inmunoglobulina G humana está presente en la leche materna. Los anticuerpos pueden ser secretados en la leche materna. no se pueden establecer conclusiones con respecto a si SARCLISA es seguro o no para su uso durante la lactancia. no se recomienda el uso de SARCLISA en mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos y animales para determinar los posibles efectos de SARCLISA sobre la fertilidad en hombres y mujeres.

Conducción de vehículos o realización de otras tareas peligrosas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. Sobre la base de las reacciones adversas notificadas, no se espera que SARCLISA influya en la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. sin embargo, se han notificado casos de fatiga y mareos en pacientes que toman SARCLISA y esto debe tenerse en cuenta al conducir o utilizar maquinarias.

Para conocer otros medicamentos que se administran con SARCLISA, consulte la información de prescripción actual respectiva.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

General

SARCLISA debe ser administrado por un profesional de la salud, en un entorno en el que estén disponibles instalaciones de reanimación.

Premedicación

Se debe administrar premedicación antes de la infusión de SARCLISA con los siguientes medicamentos para reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones a la infusión (IR):

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Dexametasona 40 mg, por vía oral o intravenosa (o 20 mg por vía oral o intravenosa en pacientes ≥ 75 años de edad).
- Acetaminofén 650 mg a 1000 mg por vía oral (o equivalente).

Difenhidramina 25 mg a 50 mg por vía intravenosa u oral (o equivalente [p. ej., cetirizina, prometazina, dexclorfeniramina]). Se prefiere la vía intravenosa durante al menos las primeras 4 infusiones.

La dosis de dexametasona (por vía oral o intravenosa) recomendada anteriormente corresponde a la dosis total que debe administrarse una sola vez antes de la infusión, como parte de la premedicación y del tratamiento de base, antes de la administración de SARCLISA y pomalidomida.

Los agentes de premedicación recomendados deben administrarse de 15 a 60 minutos antes de iniciar una infusión de SARCLISA. Los pacientes que no experimenten una reacción a la infusión en sus primeras 4 administraciones de SARCLISA pueden reconsiderar la necesidad de continuar la premedicación posterior.

Posología

La dosis recomendada de SARCLISA es de 10 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa (IV) en combinación con pomalidomida y dexametasona, de acuerdo con el esquema de la Tabla 1:

Tabla 1: Esquema de dosificación de SARCLISA en combinación con pomalidomida y Dexametasona

Ciclos	Pauta de dosificación
Ciclo 1	Días 1, 8, 15 y 22 (semanal)
Ciclo 2 y posteriores	Días 1, 15 (cada 2 semanas)

Cada ciclo de tratamiento consiste en un período de 28 días. El tratamiento se repite hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para otros medicamentos que se administran con SARCLISA, consulte la información de prescripción actual respectiva.

El esquema de administración debe seguirse cuidadosamente. Si se omite una dosis planificada de SARCLISA, administre la dosis lo antes posible y ajuste el programa de tratamiento en consecuencia, manteniendo el intervalo de tratamiento.

Método de administración:

Velocidades de infusión después de la dilución, la infusión de sarclisa debe administrarse por vía intravenosa con las velocidades de infusión indicadas a continuación en la tabla 2. los incrementos de la velocidad de infusión se deben considerar sólo en ausencia de reacciones relacionadas con la infusión.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

TABLA 2: Velocidades de infusión para la administración de SARCLISA

	Volumen de dilución	Velocidad inicial	Ausencia de reacción a la infusión	Incrementos de velocidad	Velocidad máxima
Primera infusión	250 ml	25 ml/hora	durante 60 minutos	25ml/hora cada 30 minutos	150 ml/hora
Segunda infusión	250 ml	50 ml/hora	durante 30 minutos	50ml/hora durante 30 minutos y luego aumentar en 100ML/HORA	200 ml/hora
Infusiones posteriores	250 ml	200 ml/hora			200 ml/hora

Ajuste de dosis

No se recomienda reducir la dosis de SARCLISA.

Se deben realizar ajustes en la administración si los pacientes experimentan las siguientes reacciones adversas:

Reacciones a la infusión (IR por su sigla en inglés)

- En pacientes que requieren una intervención (grado 2, moderado, IR), se debe considerar una interrupción temporal de la infusión y se puede administrar medicación sintomática adicional. Después de la mejoría de los síntomas al grado ≤ 1 (leve), la infusión de SARCLISA se puede reanudar a la mitad de la velocidad de infusión inicial bajo estrecha vigilancia y cuidados de apoyo, según sea necesario. Si los síntomas no reaparecen después de 30 minutos, la velocidad de infusión puede aumentarse a la velocidad inicial y, a continuación, aumentarse gradualmente, como se muestra en la Tabla 2.
- Si los síntomas no se resuelven rápidamente o no mejoran a grado ≤ 1 después de la interrupción de la infusión de SARCLISA, persisten o empeoran a pesar de los medicamentos apropiados, o requieren hospitalización o son potencialmente mortales, el tratamiento con SARCLISA debe suspenderse permanentemente y se debe administrar terapia de apoyo adicional, según sea necesario.

Neutropenia

En caso de neutropenia de grado 4, la administración de SARCLISA debe postergarse hasta que el recuento de neutrófilos mejore hasta al menos $1,0 \times 10^9/L$. Se debe considerar el uso de factores estimulantes de colonias (por ejemplo, G-CSF), de acuerdo con las directrices locales.

Para otros medicamentos que se administran con SARCLISA, consulte la información de prescripción actual respectiva.

Grupo etario

SARCLISA está indicado para pacientes adultos.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de SARCLISA en niños menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave, sin embargo, no hay pruebas que indiquen que se requiera un ajuste de la dosis en estos pacientes.

Insuficiencia renal

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional y la seguridad clínica, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a grave.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
L01FC02	ISATUXIMAB	SOLUCIÓN INYECTABLE	20 mg / mL (Vial x 5 mL)

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto local versión 01. 19-May-2022 basada en CCDS V05 - LRC-17-Feb-2022 y la información para prescribir local 01. 19-May-2022 basada en la CCDS V05 - LRC-17-Feb-2022. allegado mediante Radicado No. 20221136438.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,2 del producto SARCLISA® se considera que:

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

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.2.12. TEPEZZA®

Expediente : 20234945
Radicado : 20221175955 / 20241081134
Fecha : 05/04/2024
Interesado : Horizon Therapeutics Ireland DAC

Composición:

Cada vial contiene 500 mg de Teprotumumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

TEPEZZA se indica para el tratamiento de la enfermedad ocular tiroidea.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.2024002242 emitido mediante Acta 05 del 2023 numeral 3.1.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221175955 / 20241081134 se presenta respuesta al Auto No.2024002242 emitido mediante Acta No. 05 del 2023 numeral 3.1.2.2, con el fin de continuar con el proceso de evaluación para teprotumab polvo liofilizado vial por 500 mg (Tepezza®) en la indicación “...tratamiento de la enfermedad ocular tiroidea”. Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles, inserto e información para prescribir versión TEP-CO-PI-001(es)Junio2022 allegados mediante Radicado No. 20221175955.

En el mencionado Auto se manifestó incertidumbre sobre el balance beneficio/riesgo y se requirió explicar la relevancia clínica del efecto evidenciado en los estudios clínicos, información clínica con mayor tiempo de seguimiento.

En la argumentación el interesado presenta información sobre la condición de salud, insiste en que las diferencias encontradas en las variables principales y secundarias en los estudios clínicos principales son clínicamente relevantes e informa que expertos consideran que 2 mm de diferencia “... se espera que esta reducción disminuya la diplopía y mejore la salud epitelial de la córnea al permitir que los párpados la cubran completamente”.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Como información adicional allega resultados de 2 estudios clínicos aleatorios, controlados con placebo y con doble enmascaramiento:

El estudio HZNP-TEP-303/OPTIC-J incluyó 54 pacientes con enfermedad ocular tiroidea aguda en el que a las 24 semanas 24/27 (88,9%) de los que recibieron teprotumumab presentaron disminución de más de 2 mm en proptosis vs 3/27 (11.1%) entre los que recibieron placebo, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables secundarias excepto en diplopía binocular. Como eventos adversos reporta que presentaron alopecia 18.5% de los que recibieron teprotumumab vs. 0% de los que recibieron placebo, alergia estacional 14.8% vs. 0%, COVID-19 14.8% vs. 11.1%), tinnitus 11.1% vs. 0%, diarrea 11.1% vs. 3.7% y espasmos musculares 11.1% vs. 0%. Entre los eventos adversos de especial interés 22.2 % de los que recibieron teprotumumab presentaron hiperglicemia vs 3.7% entre los que recibieron placebo; alteraciones auditivas 14.8% vs 3.7%, resultados que son consistentes con los reportados en los estudios clínicos principales.

El estudio HZN-TEP-403 incluyó 61 pacientes con enfermedad ocular tiroidea crónica en el que a las 24 semanas el grupo que recibió teprotumumab presentó un promedio de disminución de proptosis de 2.41 mm vs 0.92 mm entre los que recibieron placebo con respecto a la medición basal. También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en variables secundarias como disminución de proptosis en más de 2 mm 26/42 (61.9%) vs 5/20 (25%) y en la subescala de funcionamiento visual del cuestionario de calidad de vida específico de la enfermedad para pacientes con oftalmopatía de Graves (GO-QoL); pero no en el componente de apariencia del mismo cuestionario ni en evaluaciones de diplopía. Un paciente que recibió teprotumumab presentó sordera conductiva y la medicación fue descontinuada, otro asignado a placebo pero que recibió por error teprotumumab presentó cetoacidosis diabética con la primera dosis. Presentaron alteraciones auditivas 22% de los que recibieron teprotumumab vs 10% en los que recibieron placebo, espasmos musculares 41.5% vs 10%, fatiga 22% vs 10%, dolor de cabeza 17.1% vs 10%, dolor de ojo 12.2 vs 5%, sequedad de piel 12.2% vs 0%, prurito ocular 7.3% vs 0%, incremento de hemoglobina glicosilada 7.3% vs 0% e hipertensión 7.3% vs 0%, resultados que son consistentes con los obtenidos en los estudios principales.

En relación con la seguridad a largo plazo informa que en el estudio TED01RV, hubo un período de seguimiento de 48 semanas después de la semana 24; en el estudio HZNP-TEP-301 (OPTIC), hubo un período de seguimiento de 48 semanas después de la semana 24 para los que respondieron a la proptosis y para los que no respondieron y decidieron no inscribirse en el ensayo de extensión abierto HZNP-TEP-302 (OPTIC-X); para los participantes que ingresaron a OPTIC-X porque no respondieron a la proptosis en OPTIC, el período de tratamiento fue seguido por un período de seguimiento de 24 semanas; no se encontraron eventos adversos adicionales en estos seguimiento.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala considera que evidencia con alta certeza permite concluir eficacia de magnitud clínicamente relevante en variable indirecta a corto plazo (disminución de proptosis más de 2 mm) que se espera reduzca la diplopía y mejore la salud epitelial de la córnea (variables de relevancia clínica) al permitir que los párpados la cubran completamente, con incremento de eventos adversos que parecen aceptables.

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

Composición:

Cada vial contiene 500 mg de Teprotumumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Teprotumumab (Tepezza®) se indica en adultos para el tratamiento de la enfermedad ocular tiroidea activa moderada a severa con proptosis y/o diplopía.

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Reacciones a la infusión

TEPEZZA puede causar reacciones a la infusión. Las reacciones a la infusión se informaron en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con TEPEZZA. Los signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión incluyen aumentos transitorios de la presión arterial, calor, taquicardia, dolor de cabeza y dolor muscular. Las reacciones a la infusión pueden ocurrir durante cualquier infusión o dentro de 1,5 h después de la infusión. Las reacciones a la infusión informadas fueron usualmente leves o moderadas en cuanto a su gravedad y se pueden solucionar con corticoesteroides y antihistamínicos. Se debe considerar la medicación previa a los pacientes que experimentan una reacción a la infusión con un antihistamínico, un antipirético, un corticoesteroide y/o se deberá administrar todas las infusiones siguientes a una velocidad más lenta.

Exacerbación de Enfermedad de Intestino Irritable preexistente

TEPEZZA puede causar la exacerbación de una enfermedad de Intestino Irritable preexistente (IBD). Vigile a los pacientes con una IBD por brotes de la enfermedad. Si se sospecha una exacerbación de IBD, considere interrumpir TEPEZZA.

Hiperglucemia

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La hiperglucemia o el aumento de glucosa en sangre puede ocurrir en pacientes tratados con TEPEZZA. En los ensayos clínicos, el 10% de los pacientes (dos tercios de los cuales tenían diabetes preexistente o tolerancia alterada a la glucosa) experimentaron hiperglucemia. Las complicaciones relacionadas con la hiperglucemia se deben controlar con medicación especial para la glucemia, si es necesario.

Vigile que los pacientes no tengan la glucosa en sangre elevada o síntomas de hiperglucemia mientras estén en tratamiento con TEPEZZA. Los pacientes con diabetes preexistente deben estar bajo control de glucemia apropiado antes de recibir TEPEZZA.

Uso En Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen de los riesgos

Según los hallazgos hechos en animales y en su mecanismo de acción de inhibir el factor de crecimiento insulinoide de tipo 1 (IGF-1R), TEPEZZA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No se han llevado a cabo estudios adecuados y controlados con TEPEZZA en mujeres embarazadas. No hay suficiente información de TEPEZZA usada en mujeres embarazadas como para informar cualquier riesgo de efectos adversos relacionados con el fármaco. La exposición intra útero de teprotumumab con una dosis por semana de teprotumumab en monos cynomolgus durante el embarazo resultó en trastornos externos y óseos. La exposición a teprotumumab puede llevar a un aumento de la pérdida fetal [ver datos]. Por lo tanto, TEPEZZA no debe usarse durante el embarazo y se deben implementar formas correctas de anticoncepción antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y los 6 meses después de la última dosis de TEPEZZA. Si la paciente se embaraza durante el tratamiento, se debe discontinuar TEPEZZA y se debe informar a la paciente sobre los posibles riesgos fetales.

Se desconocen los antecedentes de malformaciones congénitas graves y de abortos para la población indicada. En EE. UU. se estima que los antecedentes de riesgos estimados en la población general de defectos congénitos y abortos en embarazos clínicamente diagnosticados son de 2% a 4% y de 15% a 20%, respectivamente.

Datos

Datos de animales

En un estudio piloto de desarrollo embrionario fetal, se les administró a siete monas cynomolgus embarazadas una dosis a nivel intravenoso de teprotumumab 75 mg/kg (2,8 dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) según AUC) una vez por semana desde la gestación al día 20 hasta el final de la gestación. La incidencia de abortos fue más alta en el grupo tratado con teprotumumab comparado con el grupo de referencia. Teprotumumab causa restricción del desarrollo fetal durante el embarazo, pérdida del tamaño y peso en la cesárea, disminución del peso y tamaño placentario y disminución del volumen de líquido amniótico. Se observaron múltiples alteraciones esqueléticas y externas en cada feto expuesto, que incluyen: malformaciones craneales, hipotelorismo, micrognatia, nariz fileña y trastornos en la osificación de huesos del cráneo, esternones, carpales, tarsales

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

y dientes. El nivel sin efectos adversos observados en madres fue en la dosis de prueba de teprotumumab de 75 mg/kg (NSEAO).

Según el mecanismo de acción de inhibición de IGF-1R, la exposición posnatal a teprotumumab puede causar daño.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay información sobre la presencia de TEPEZZA en la leche humana, los efectos en infantes en lactancia o los efectos en la producción de leche.

Hombres y mujeres en edad reproductiva

Anticonceptivos

Mujeres

Según su mecanismo de acción de inhibidor del factor de crecimiento insulinoide de tipo 1 IGF-1R, TEPEZZA puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada [ver Uso en poblaciones específicas]. Se le aconseja a las mujeres en edad reproductiva que usen un método anticonceptivo eficaz antes de iniciar el tratamiento con TEPEZZA, durante y 6 meses después de la última dosis de TEPEZZA.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

De los 171 pacientes en dos ensayos aleatorizados, 15% eran mayores de 65 años o más, el otro número de pacientes de 65 años o más fue similar entre los grupos de tratamiento. No hubo diferencias generales en la eficacia o seguridad entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes más jóvenes (menores de 65 años de edad).

Reacciones adversas:

Experiencia de ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevaron a cabo bajo condiciones sumamente diversas, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los índices de otro fármaco en el ensayo clínico, y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Se evaluó la seguridad de TEPEZZA en dos estudios clínicos aleatorizados de doblemente enmascarados controlados con placebo (Estudio 1 [NCT:01868997] y Estudio 2 [NCT:03298867]) que consistieron de 170 pacientes con enfermedad ocular tiroidea (84 recibieron TEPEZZA y 86 recibieron placebo). Tanto los pacientes que fueron tratados con TEPEZZA (con 10 mg/kg en la primera infusión y con 20 mg/kg en las 7 infusiones restantes) como a los que se les administró placebo recibieron una infusión intravenosa

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cada 3 semanas para un total de 8. La mayoría de los pacientes completaron 8 infusiones (el 89% de los que recibieron TEPEZZA y el 93% de los que recibieron placebo).

Las reacciones adversas más comunes ocurrieron en una incidencia mayor en el grupo TEPEZZA ($\geq 5\%$) que en el grupo de referencia durante el periodo del tratamiento en el Estudio 1 y en el Estudio 2 están resumidas en la Tabla 3.

Además, se informaron desórdenes menstruales (amenorrea, metrorragia, dismenorrea) en aproximadamente el 23% (5 de 22 pacientes) de las mujeres menstruantes tratadas con TEPEZZA comparados con el 4% (1 de 25 pacientes) tratados con placebo en los ensayos clínicos.

Tabla 3. Reacciones adversas que ocurrieron en más del 5% de los pacientes tratados con TEPEZZA y con mayor incidencia que el placebo

Reacciones adversas	TEPEZZA N = 84 N (%)	Placebo N = 86 N (%)
Espasmos musculares	21 (25%)	6 (7%)
Náuseas	14 (17%)	8 (9%)
Alopecia	11 (13%)	7 (8%)
Diarrea	10 (12%)	7 (8%)
Fatiga ^a	10 (12%)	6 (7%)
Hiper glucemia ^b	8 (10%)	1 (1%)
Insuficiencia auditiva ^c	8 (10%)	0
Disgeusia	7 (8%)	0
Dolor de cabeza	7 (8%)	6 (7%)
Sequedad de la piel	7 (8%)	0

^a Fatiga incluye astenia

^b Hiper glucemia incluye un incremento de la glucosa en sangre

^c Insuficiencia auditiva (incluye sordera, disfunción de las trompas de Eustaquio, hiperacusia, hipoacusia y autofonía)

Interacciones:

No se han realizado estudios evaluando la interacción potencial de TEPEZZA

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y Modo de uso

Dosis recomendada

La dosis recomendada de TEPEZZA es una infusión intravenosa de 10 mg/kg para la dosis inicial, seguida de una infusión intravenosa de 20 mg/kg cada tres semanas por 7 infusiones adicionales.

Administración

Administre la solución diluida por vía intravenosa durante 90 minutos para las primeras dos infusiones. Si es bien tolerada, el tiempo mínimo de las siguientes infusiones se puede reducir a 60 minutos. Si no es bien tolerada, el tiempo mínimo de las siguientes infusiones se debe mantener en 90 minutos.

No administre como pulso o bolo intravenoso. TEPEZZA no se debe infundir en forma concomitante con otros agentes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 11.3.14.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
L04AG13	TEPROTUMUMAB	POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE	500 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 0,1 del producto TEPEZZA 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.

La Sala recomienda declarar el principio activo Teprotumumab 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.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Finalmente, la Sala no recomienda la inclusión del principio activo Teprotumumab en el Listado de Medicamento Vitales No Disponibles, dado que no cumple con lo establecido en el artículo 2 del Decreto 481 del 2004.

3.1.2.13 TRODELVY®

Expediente : 20235052
Radicado : 20221176916 / 20241106312
Fecha : 02/05/2024
Interesado : Gilead Sciences Colombia S.A.S

Composición: Cada ml contiene 10 mg de sacituzumab govitecán

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

Indicaciones:

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024002244 emitido mediante Acta No.09 de 2023 Segunda Parte, numeral 3.1.2.3 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241106312 se solicita evaluación respuesta al Auto No. 2024002244 emitido mediante Acta No.09 de 2023 Segunda Parte, numeral 3.1.2.3 SEMNNIMB para sacituzum govitecan polvo concentrado para reconstituir a solución para infusión intravenosa 20 mg/ml (Trodelvy®). El interesado solicita Evaluación farmacológica, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, inserto e ipp versión co- dec23-eu-oct21-ccds-jul22 allegado mediante Radicado No.20241106312.

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

Composición: Cada ml contiene 10 mg de sacituzumab govitecán

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

Indicaciones:

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Neutropenia

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

Diarrea

Sacituzumab govitecán puede causar diarrea grave. No debe administrarse sacituzumab govitecán en caso de diarrea de grado 3 o 4 al momento del tratamiento programado, y únicamente debe continuarse el tratamiento si la diarrea se resuelve a grado ≤ 1 . Ante la aparición de la diarrea y, si no se pueden identificar causas relacionadas con una infección, debe iniciarse el tratamiento con loperamida. Pueden introducirse medidas suplementarias adicionales, como fluidos y sustitución de electrolitos, según indicación clínica.

Los pacientes que presenten una respuesta colinérgica excesiva al tratamiento con sacituzumab govitecan (p. ej., dolor abdominal, diarrea, salivación, etc.) pueden recibir el tratamiento correspondiente (p. ej., atropina) en tratamientos subsiguientes con sacituzumab govitecan.

Hipersensibilidad

Sacituzumab govitecan puede causar hipersensibilidad grave y potencialmente mortal. Se han observado reacciones anafilácticas en ensayos clínicos con sacituzumab govitecan, y el uso de sacituzumab govitecan está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a sacituzumab govitecan.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se recomienda un tratamiento previo a la infusión que incluya antipiréticos, bloqueadores de H1 y H2 o corticosteroides (p. ej., 50 mg de hidrocortisona o equivalente, por vía oral o intravenosa) en pacientes que reciban sacituzumab govitecan. Durante la infusión con sacituzumab govitecan y durante los 30 minutos posteriores, como mínimo, debe observarse rigurosamente a los pacientes en busca de reacciones relacionadas con la infusión. Se debe reducir la velocidad de infusión de sacituzumab govitecan o bien interrumpir la infusión si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la infusión. Sacituzumab govitecan se debe interrumpir en forma permanente si se producen reacciones relacionadas con la infusión potencialmente mortales.

Náuseas y vómitos

Sacituzumab govitecan es emetógeno. Se recomienda introducir un tratamiento antiemético preventivo con dos o tres medicamentos (p. ej., dexametasona con un antagonista del receptor 5-hidroxitriptamina 3 [5-HT₃] o bien un antagonista del receptor neuroquinina-1 [NK-1], así como otros medicamentos que se indiquen) a fin de prevenir las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIQ).

No debe administrarse sacituzumab govitecan en caso de diarrea de grado 3 o vómitos de grado 3 o 4 al momento del tratamiento programado, y únicamente debe continuarse la administración y el tratamiento si la diarrea se resuelve a grado ≤ 1 con la introducción de medidas suplementarias adicionales. Pueden introducirse antieméticos adicionales, así como otras medidas suplementarias según indicación clínica. Debe darse a todos los pacientes medicamentos para que se lleven a casa, junto con instrucciones claras para la prevención y el tratamiento de náuseas y vómitos.

Administración en pacientes con actividad reducida de UGT1A1

SN-38 (la fracción de molécula pequeña de sacituzumab govitecan) se metaboliza mediante la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT1A1). Las variantes genéticas del gen UGT1A1, entre ellas el alelo UGT1A1*28, provocan una reducción en la actividad enzimática de UGT1A1. Los individuos homocigotos para el alelo UGT1A1*28 tienen un mayor riesgo potencial de desarrollar neutropenia, neutropenia febril y anemia, y pueden tener un mayor riesgo de experimentar otras reacciones adversas tras iniciar el tratamiento con sacituzumab govitecan. Aproximadamente el 20% de la población de raza negra, el 10% de la población de raza blanca y el 2% de la población asiática oriental son homocigotos para el alelo UGT1A1 * 28. Otros alelos de función disminuida, distintos de UGT1A1*28, pueden estar presentes en determinadas poblaciones. Debe observarse rigurosamente a los pacientes con actividad reducida de UGT1A1 conocida, en busca de reacciones adversas. Si se desconoce este factor, no es necesario realizar análisis del estado de UGT1A1, ya que el manejo de las reacciones adversas, lo que incluye las recomendaciones de modificación de dosis, es igual para todos los pacientes.

Toxicidad embriofetal

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

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Sodio

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad reproductiva/anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

No existen datos sobre la administración de sacituzumab govitecan en mujeres embarazadas. No obstante, en función de su mecanismo de acción, sacituzumab govitecan puede causar teratogenicidad y/o letalidad del desarrollo embrionario cuando se administra durante el embarazo. Sacituzumab govitecan contiene un componente genotóxico, SN-38, dirigido a las células que se dividen con rapidez.

No debe administrarse sacituzumab govitecan durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera del tratamiento con sacituzumab govitecan.

Debe verificarse la ausencia de un embarazo en mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con sacituzumab govitecan.

Las mujeres que queden embarazadas debe comunicarlo de inmediato a su médico.

Lactancia

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

Fertilidad

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Lista tabulada de reacciones adversas:

El perfil de seguridad de sacituzumab govitecán se deriva de los datos combinados provenientes de dos estudios clínicos realizados en 366 pacientes que recibieron sacituzumab govitecán 10 mg/kg de peso corporal para el tratamiento del CMTN. La exposición mediana a sacituzumab govitecán en este conjunto de datos fue de 4,9 meses.

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas informadas con relación a sacituzumab govitecán. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en las frecuencias de eventos adversos por todas las causas, en las que una proporción de los eventos correspondientes a una reacción adversa puede tener otras causas, distintas a sacituzumab govitecán, como la enfermedad, otros medicamentos o causas no relacionadas. La gravedad de las reacciones adversas al fármaco se evaluó en función de los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE), que define el grado 1 como leve, el grado 2 como moderado, el grado 3 como grave, el grado 4 como potencialmente mortal y el grado 5 como fallecimiento.

Las reacciones adversas están enumeradas según la clasificación por órganos y sistemas y la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10.000$) y desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de todas las frecuencias de grado de severidad.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 2: Lista de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Todos los grados de severidad Frecuencia	Todos los grados de severidad (%) n = 366	Grado de severidad ≥ 3 (%) n = 366
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías urinarias	Muy común	15,3	1,1
Infección de las vías respiratorias superiores	Muy común	13,1	0,3
Nasofaringitis	Común	5,2	0,0
Sinusitis	Común	4,4	0,0
Bronquitis	Común	3,8	0,3
Gripe	Común	2,5	0,5
Herpes oral	Común	2,5	0,0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	Muy común	64,2	49,5
Anemia	Muy común	43,2	10,1
Leucopenia	Muy común	19,4	12,0
Linfopenia	Muy común	10,9	2,5
Neutropenia febril	Común	6,6	6,6
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad ¹	Muy común	36,6	1,9
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Disminución del apetito	Muy común	28,1	1,4
Hipocalemia	Muy común	16,7	2,5
Hipomagnesemia	Muy común	15,0	0,3
Hiperglucemia	Muy común	11,7	1,6
Hipofosfatemia	Común	8,7	5,2
Hipocalcemia	Común	7,1	0,8

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Todos los grados de severidad Frecuencia	Todos los grados de severidad (%) n = 366	Grado de severidad ≥ 3 (%) n = 366
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	Muy común	11,7	0,0
Ansiedad	Común	6,3	0,3
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	Muy común	19,4	0,8
Mareos	Muy común	13,7	0,0
Disgeusia	Común	9,0	0,0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	Muy común	22,7	0,0
Rinorrea	Común	6,6	0,0
Congestión nasal	Común	6,0	0,0
Epistaxis	Común	5,2	0,0
Disnea de esfuerzo	Común	4,1	0,0
Tos productiva	Común	3,8	0,0
Síndrome de tos de las vías aéreas superiores	Común	2,7	0,0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy común	64,5	10,7
Náuseas	Muy común	64,2	4,1
Vómitos	Muy común	38,0	3,0
Estreñimiento	Muy común	36,3	0,5
Dolor abdominal	Muy común	20,8	2,2
Estomatitis	Común	9,6	0,8
Dolor abdominal superior	Común	6,8	0,3
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	Común	5,7	0,0
Distensión abdominal	Común	5,5	0,0

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	Muy común	44,3	0,0
Erupción	Muy común	15,8	1,1
Prurito	Muy común	12,0	0,0
Piel seca	Común	9,0	0,0
Erupción maculopapular	Común	6,8	0,0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	Muy común	18,3	0,8
Artralgia	Muy común	13,7	0,3
Dolor de pecho musculoesquelético	Común	6,3	0,0
Espasmos musculares	Común	5,2	0,0
Trastornos renales y urinarios			
Disuria	Común	4,4	0,3
Hematuria	Común	2,7	0,3
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			
Fatiga	Muy común	52,5	5,2
Dolor	Común	7,1	0,8
Escalofríos	Común	5,5	0,0

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Todos los grados de severidad Frecuencia	Todos los grados de severidad (%) n = 366	Grado de severidad ≥3 (%) n = 366
Pruebas complementarias			
Disminución de peso	Muy común	10,1	0,0
Aumento del nivel de la fosfatasa alcalina en sangre	Común	8,5	1,4
Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada	Común	4,1	0,5

1: Eventos de hipersensibilidad informados hasta el final del día después del que se administró el tratamiento. Incluye eventos codificados a los siguientes términos preferentes: disnea, hipotensión, rubefacción, eritema, malestar en el pecho, sibilancia, edema, urticaria, reacción anafiláctica, ulceraciones bucales, exfoliación de la piel, inflamación lingual, opresión en la garganta.

Descripción de algunas reacciones adversas

Neutropenia

El tiempo mediano hasta la aparición de neutropenia luego del inicio del primer tratamiento fue de 15 días.

La duración mediana de la neutropenia fue de 8 días.

Un 64,2% (235/366) de los pacientes desarrolló neutropenia con sacituzumab govitecán, lo que incluyó: Neutropenia de grado 3 a 4 en el 49,5% de los pacientes. La neutropenia fue el motivo de que se redujera la dosis en un 6,3% (23/366) de los pacientes.

Un 6,6% (24/366) de los pacientes desarrolló neutropenia febril con sacituzumab govitecán. La neutropenia febril fue el motivo de que se redujera la dosis en un 1,9% (7/366) de los pacientes.

Administración en pacientes con actividad reducida de UGT1A1

La incidencia de neutropenia de grado 3 a 4 fue del 57% (40/70) en los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28, del 47% (115/246) en pacientes heterocigotos para el alelo UGT1A1*28 y de 45% (117/261) en pacientes homocigotos para el alelo de tipo natural. La incidencia de neutropenia febril de grado 3 a 4 fue del 19% (13/70) en los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28, del 4% (10/246) en pacientes heterocigotos para el alelo UGT1A1*28 y de 4% (10/261) en pacientes homocigotos para el alelo de tipo natural. La incidencia de anemia de grado 3 a 4 fue del 24% (17/70) en los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28, del 8% (20/246) en pacientes heterocigotos para el alelo UGT1A1*28 y de 10% (26/261) en pacientes homocigotos para el alelo de tipo natural.

Diarrea

El tiempo mediano a la aparición de diarrea luego del inicio del primer tratamiento fue de 13 días. La duración mediana de la diarrea fue de 8 días.

Un 64,5% (236/366) de los pacientes desarrolló diarrea con sacituzumab govitecán. Un 10,7% (39/366) de los pacientes desarrolló eventos de grado 3. Uno de los 366 pacientes (<1%) interrumpió el tratamiento por la diarrea. Se observó colitis neutropénica en <1% (1/366) de los pacientes.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad informadas hasta el final del día después del que se administró el tratamiento se presentaron en el 36,6% (134/366) de los pacientes tratados con sacituzumab govitecán.

Un 1,9% (7/366) de los pacientes desarrolló hipersensibilidad de grado 3 y superior con sacituzumab govitecán. La incidencia de reacciones de hipersensibilidad provocó la interrupción permanente de sacituzumab govitecán en el 0,3% (1/366) de los casos.

Inmunogenicidad

Los datos disponibles son limitados. Así pues, no es posible extraer conclusiones sobre el efecto de los anticuerpos antifármaco (AAF) emergentes del tratamiento en la eficacia y la seguridad desacituzumab govitecán.

Sobredosis

En estudios clínicos, dosis de hasta 18 mg/kg (aproximadamente 1,8 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg/kg de peso corporal) provocó una mayor incidencia de neutropenia grave.

En caso de sobredosis, se debe observar rigurosamente al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas, en especial, neutropenia grave, e introducir el tratamiento correspondiente.

Interacciones:

Interacciones farmacológicas y de otro género

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

Inhibidores de UGT1A1

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

Inductores de UGT1A1

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

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

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

Posología y método de administración

Únicamente profesionales de la salud experimentados en el uso de terapias contra el cáncer deben recetar y administrar Trodelvy. El medicamento se debe administrar en un ambiente donde existan instalaciones de reanimación.

Posología

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

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tratamiento preventivo

Antes de cada dosis de sacituzumab govitecán, se recomienda iniciar un tratamiento para prevenir reacciones relacionadas con la infusión y las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia

Modificaciones de dosis en caso de reacciones relacionadas con la infusión

Se debe reducir la velocidad de infusión de sacituzumab govitecán o bien interrumpir la infusión si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la infusión. Sacituzumab govitecán se debe interrumpir en forma permanente si se producen reacciones relacionadas con la infusión potencialmente mortales.

Modificaciones de dosis en caso de reacciones adversas

Las modificaciones de dosis para el manejo de reacciones adversas a sacituzumab govitecán se describen en la Tabla 1. La dosis de sacituzumab govitecán no se debe volver a aumentar una vez que se haya reducido debido a reacciones adversas.

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis en caso de reacciones adversas

Reacción adversa	Aparición	Modificación de la dosis
Neutropenia grave		
Neutropenia de grado 4 durante ≥ 7 días, O Neutropenia febril de grado 3 (recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$ y fiebre $\geq 38,5^\circ\text{C}$), O En el momento del tratamiento programado, neutropenia de grado 3 o 4 que retrase la dosificación durante 2 o 3 semanas hasta alcanzar la recuperación (grado ≤ 1)	Primera	Administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF por su sigla en inglés)
	Segunda	Reducción de la dosis en un 25%
	Tercera	Reducción de la dosis en un 50%
	Cuarta	Interrumpir el tratamiento
En el momento del tratamiento programado, neutropenia de grado 3 o 4 que retrase la dosificación durante 3 semanas hasta alcanzar la recuperación (grado ≤ 1)	Primera	Interrumpir el tratamiento
Toxicidad no neutropénica grave		
Toxicidad no hematológica de grado 4 de toda duración, O Toda náusea, vómitos o diarrea de grado 3 o 4 debida al tratamiento y que no pueda controlarse con antieméticos o agentes antidiarreicos U Otra toxicidad no hematológica de grado 3 o 4 que persista por > 48 horas a pesar de un tratamiento óptimo, O En el momento del tratamiento programado, toxicidad hematológica o no hematológica de grado 3 o 4 que retrase la dosificación durante 2 o 3 semanas hasta alcanzar la recuperación (grado ≤ 1)	Primera	Reducción de la dosis en un 25%
	Segunda	Reducción de la dosis en un 50%
	Tercera	Interrumpir el tratamiento
En el caso de toxicidad hematológica o no hematológica de grado 3 o 4, náusea de grado 3 o vómitos de grado 3 o 4, que no alcanza la recuperación (grado ≤ 1) en un lapso de 3 semanas	Primera	Interrumpir el tratamiento

Poblaciones especiales

Adultos mayores

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de ≥ 65 años. Los datos sobre sacituzumab govitecán en pacientes ≥ 75 años son limitados.

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis inicial cuando se administra sacituzumab govitecán a pacientes con deterioro hepático leve (límite superior de normalidad [LSN] de bilirrubina $\leq 1,5$ y LSN de aspartato aminotransferasa [AST]/alanino aminotransferasa [ALT] < 3 LSN).

No se ha establecido la seguridad de sacituzumab govitecán en pacientes con deterioro hepático moderado o grave. No se ha estudiado a sacituzumab govitecán en pacientes con

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ULN de bilirrubina sérica >1,5 o LSN de AST o ALT >3 en pacientes sin metástasis hepática o LSN de AST o ALT >5 en pacientes con metástasis hepática. Debe evitarse la administración de sacituzumab govitecán en estos pacientes.

Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis inicial cuando se administra sacituzumab govitecán a pacientes con deterioro renal leve.

No se ha estudiado sacituzumab govitecán en pacientes con deterioro renal moderado, deterioro renal grave o enfermedad renal en etapa terminal (depuración de creatinina [CrCl] ≤ 15 mL/min).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de sacituzumab govitecán en niños de 0 años a 18 años.

No existen datos disponibles

Método de administración

Sacituzumab govitecán está previsto para administración intravenosa únicamente. Debe administrarse como infusión intravenosa y no como inyección intravenosa rápida o lenta.

Primera infusión: debe administrarse en el transcurso de 3 horas.

Infusiones subsiguientes: deben administrarse en el transcurso de 1 a 2 horas si las anteriores infusiones fueron bien toleradas.

Es necesario observar al paciente durante la infusión y, como mínimo, por 30 minutos luego de ésta, en busca de signos o síntomas de reacciones relacionadas con la infusión

Condición de venta: venta con fórmula médica, uso institucional

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
L01FX17	SACITUZUMAB GOVITECÁN	POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE	200 mg

Adicionalmente, la Sala recomiendan aprobar el inserto y la información para prescribir versión CO- DEC23-EU-OCT21-CCDS-JUL22 allegado mediante Radicado No.20241106312.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,0 del producto TRODELVY se considera que:

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 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 sacituzumab govitecán 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.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 ABXEDA E

Expediente : 20237880
Radicado : 20221211398 / 20231246993 / 20241079136
Fecha : 04/04/2024
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada mL de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:

ABXEDA E está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto.

ABXEDA E está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Para más información sobre el estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

ABXEDA E está indicado, en combinación con capecitabina, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antraciclinas en

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con ABXEDA E en combinación con capecitabina. Para más información sobre el estado del HER2.

ABXEDA E está indicado, asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas. ABXEDA E, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado no resecable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

ABXEDA E está indicado en combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.

ABXEDA E está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer avanzado (estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia [FIGO] IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario

ABXEDA E está indicado en combinación con carboplatino y gemcitabina o en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial sensible a platino tras la primera recaída, carcinoma de la trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

ABXEDA E en combinación con topotecán o doxorubicina liposomal pegilada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, de trompa de Falopio o peritoneal primario que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF

ABXEDA E en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán en pacientes que no puedan recibir tratamiento con platino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de cérvix persistente, recurrente o metastásico

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto N° 2024002246 emitido mediante acta 09 de 2023 primera parte numeral 3.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20221211398, 20231246993 y 20241079136 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se presenta respuesta al Auto N° 2024002246 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 primera parte numeral 3.2.1, para biosimilar de bevacizumab 25 mg/mL concentrado para solución para infusión (Abxeda E®); en el mencionado Auto se solicitó ajustar las indicaciones a las aprobadas en Colombia para bevacizumab y se hicieron requerimientos de calidad.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El interesado se acoge al concepto y presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos de calidad. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la información farmacológica, inserto e información para prescribir.

Composición: Cada mL de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:

ABXEDA E está indicado en:

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (cpnm) avanzado, metastásico o recurrente:

- **Agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.**
- **En combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del GEN EGFR.**

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón ALFA-2A (INF).

En asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**
- **Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.**
- **Embarazo.**

Precauciones y advertencias:

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar cuando reciben tratamiento con bevacizumab. En pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, el proceso

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

inflamatorio intra-abdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con ABXEDA E y todos los pacientes con perforación GI tenían antecedentes de radiación previa. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

Los pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con ABXEDA E tienen un mayor riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fístulas gastrointestinales-vaginales). La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fístula GI-vaginal y todos los pacientes con fístula GI-vaginal han tenido antecedentes de radiación previa. La recurrencia del cáncer en la zona previamente irradiada es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fístulas GI- vaginales.

Fístulas no-GI

Los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar fístulas cuando reciben tratamiento con bevacizumab. En pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier fístula de Grado 4 (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE] versión 3.0) se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con ABXEDA E. Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de ABXEDA E en pacientes con otro tipo de fístulas.

En aquellos casos de fístula interna que no se presenten en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con ABXEDA E.

Complicaciones en la cicatrización

El bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. Se han notificado complicaciones en la cicatrización de heridas graves incluyendo complicaciones anastomóticas, con un resultado mortal. No debe iniciarse el tratamiento durante al menos los 28 días posteriores a una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Se interrumpirá la administración de ABXEDA E en aquellos pacientes que presenten complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento, hasta que la herida haya cicatrizado completamente. Debe aplazarse el tratamiento cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas.

Se ha notificado raramente fascitis necrosante, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta enfermedad suele ser secundaria a las complicaciones en la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula. Se debe interrumpir la administración de ABXEDA E en aquellos pacientes que desarrollen fascitis necrosante, y se debe iniciar rápidamente un tratamiento adecuado.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipertensión

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Se debe controlar adecuadamente la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con ABXEDA E. No se dispone de información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al inicio del tratamiento.

Generalmente se recomienda monitorizar la tensión arterial durante el tratamiento.

En la mayoría de casos, la hipertensión se controló satisfactoriamente utilizando el tratamiento antihipertensivo estándar para la situación individual del paciente afectado. En pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino no se aconseja la utilización de diuréticos para controlar la hipertensión. El tratamiento con ABXEDA E debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con ABXEDA E que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el SERP, un trastorno neurológico raro que se puede presentar con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). En los pacientes que desarrollan SERP, está recomendado el tratamiento de los síntomas específicos incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con ABXEDA E. No se conoce la seguridad de la reanudación del tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente el SERP.

Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando reciben tratamiento con bevacizumab. Existen datos que sugieren que la proteinuria de todos los grados (NCI-CTCAE v.3) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda monitorizar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo. Se ha observado proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta en un 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico (NCI-CTCAE v.3).

Tromboembolismo arterial

En ensayos clínicos, la incidencia de reacciones de tromboembolia arterial, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs), fue mayor en los pacientes que recibieron ABXEDA E en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que solo recibieron quimioterapia.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes que reciben bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolia arterial, diabetes o sean mayores de 65 años, tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes con ABXEDA E.

Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

Durante el tratamiento con bevacizumab, los pacientes pueden encontrarse en riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolias pulmonares.

Los pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un mayor riesgo de acontecimientos tromboembólicos venosos.

El tratamiento con ABXEDA E se debe interrumpir en pacientes con reacciones tromboembólicas que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas de $\leq$ grado 3 requieren una monitorización rigurosa (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab presentan un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con ABXEDA E en pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 o 4 durante el tratamiento con ABXEDA E (NCI-CTCAE v.3)

Los pacientes con metástasis no tratadas del SNC fueron excluidos de forma rutinaria de los estudios clínicos con bevacizumab, en base a procedimientos diagnósticos por imagen o a signos y síntomas. Por tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en tales pacientes no se ha evaluado de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y se debe interrumpir el tratamiento con ABXEDA E en casos de hemorragia intracraneal.

No se dispone de información acerca del perfil de seguridad del bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida ni en pacientes que han recibido una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento de la tromboembolia antes del inicio del tratamiento con bevacizumab, ya que dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar el tratamiento en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior cuando fueron tratados con una dosis completa de warfarina concomitantemente con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con bevacizumab pueden presentar riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente (>2,5 ml de sangre roja) no deben ser tratados con ABXEDA E.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía del VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con ABXEDA E, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con ICC. Los acontecimientos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate con ABXEDA E a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como, por ejemplo, enfermedad arterial coronaria preexistente, o insuficiencia cardíaca congestiva preexistente.

La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas, radioterapia en la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

En los pacientes del ensayo clínico AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas anteriormente, no se observó aumento en la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo tratado con antraciclina + bevacizumab en comparación con el grupo tratado solo con antraciclinas.

Las reacciones de ICC de grado 3 o superiores fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados solo con quimioterapia. Esto es concordante con los resultados en pacientes de otros ensayos en cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3).

Neutropenia e infecciones

En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica junto con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada o no a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados solo con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM, CMm, y en combinación con paclitaxel y topotecán en cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la perfusión o reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de bevacizumab, al igual que con cualquier otra perfusión de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si apareciera una reacción, debe interrumpirse la perfusión y se deben administrar los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bisfosfonatos intravenosos, para los que la ONM es un riesgo identificado. Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente ABXEDA E y bisfosfonatos por vía intravenosa.

Los procedimientos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con ABXEDA E se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bisfosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procedimientos dentales invasivos, siempre que sea posible.

Uso intravítreo

La formulación de ABXEDA E no se ha desarrollado para uso intravítreo.

Trastornos oculares

Se han notificado casos individuales y brotes de reacciones adversas oculares graves tras el uso intravítreo fuera de indicación de ABXEDA E formulado en viales aprobados para su administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis, y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, presión intraocular aumentada, hemorragia intraocular como hemorragia del vítreo o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han conllevado la pérdida de visión en diferentes grados, incluyendo ceguera permanente.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo

Tras un tratamiento anti-VEGF intravítreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas, incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales, después de la administración intravítrea de inhibidores del VEGF.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad de la mujer. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab se debe consultar con las mujeres en edad fértil las estrategias para mantener la fertilidad.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante (y hasta 6 meses tras finalizar) el tratamiento.

Embarazo

No hay datos de ensayos clínicos relativos al uso de bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción incluyendo malformaciones. Dado que se sabe que las IgG atraviesan la placenta, se espera que bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo.

En la experiencia poscomercialización, se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos. ABXEDA E está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo del niño, se debe interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de bevacizumab.

Fertilidad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales han demostrado que bevacizumab podría tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina. Un subestudio con mujeres premenopáusicas de un ensayo en fase III para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, mostró una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab comparado con el grupo de control. En la mayoría de las pacientes, tras retirar el tratamiento con bevacizumab se recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

La influencia de bevacizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se ha notificado somnolencia y síncope con el uso de bevacizumab. Si los pacientes experimentan síntomas que afectan a su visión o concentración, o su capacidad de reacción, deben ser advertidos de no conducir y utilizar máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de bevacizumab está basado en los datos de más de 5.700 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico
- Tromboembolismo arterial

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión y proteinuria durante el tratamiento con bevacizumab probablemente sea dosis-dependiente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso de bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones, según la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

La Tabla 1 muestra reacciones adversas clasificadas por frecuencia. Se determinó que estas tenían una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias relativas observadas entre los grupos de tratamiento del ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10 % con respecto al grupo de control en las reacciones NCI-CTCAE de grado 1-5 o al menos con una diferencia del 2 % en las reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5),
- estudios de seguridad post-autorización,
- la notificación espontánea,
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales u observacionales, o a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con al menos una diferencia del 2 % en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5.

La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En ambas tablas 1 y 2 se incluyen las reacciones adversas posteriores a la comercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 3.

Las reacciones adversas se incluyen en la categoría de frecuencia apropiada en las tablas que están a continuación según la incidencia más alta observada en cualquier indicación.

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

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia; no obstante, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterápicos. Los ejemplos incluyen el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, alteraciones de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib.

Tabla 1. Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Absceso ^{b,d} , Celulitis, Infección, Infección en el tracto urinario		Fascitis necrosante ^a		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^b , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión ^{a,b,d}				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia	Deshidratación				

Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^b , Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Lagrimeo aumentado					

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{b,d} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{b,d} , Tromboembolismo (venoso) ^{b,d}	Tromboembolismo (arterial) ^{b,d} , Hemorragia ^{b,d} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía renal trombótica ^{a,b} , Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{b,d} , Embolia pulmonar, Hipoxia, Disfonía ^a				Hipertensión pulmonar ^a , Perforación del tabique nasal ^a
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{b,d} , Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas recto-vaginales ^{d,e} , Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera gastrointestinal ^a
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia	Fístula ^{b,d} , Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{a,b} , Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de la mucosa	Letargia				
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso					

Cuando en los ensayos clínicos se observaron reacciones adversas en todos los grados y de grado 3-5, se ha notificado la frecuencia más alta observada en los pacientes. Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

^aPara obtener información adicional, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

^bLos términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos preferentes del MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^cBasado en un subestudio del NSABP C-08 con 295 pacientes.

^dPara obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

^eLas fistulas recto-vaginales son las fistulas más frecuentes en la categoría de fistula GI-vaginal.

^fObservado solo en población pediátrica.

Tabla 2: Reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso ^{a,b} , Infección, Infección en el tracto urinario				Fascitis necrosante ^c
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico						Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión ^{a,b,c}

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación, Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^a	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} , Encefalopatía hipertensiva ^c
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolismo arterial ^{a,b} , Hemorragia ^{a,b} , Tromboembolismo (venosa) ^{a,b} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{b,c} , Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{a,b} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar ^c , Perforación del tabique nasal ^c

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas recto-vaginales ^{c,d} , Trastorno gastrointestinal, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , Úlcera gastrointestinal ^c , Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{b,c}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} , Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula ^{a,b} , Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,c}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargia, Inflamación de la mucosa				

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con una diferencia del 2 % en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5.

La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron el umbral de al menos un 2 % de diferencia en comparación con el grupo de control. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron solo posteriormente a la comercialización; por lo tanto, se desconoce

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la frecuencia y el grado de NCI-CTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidas en la Tabla 2 en la columna titulada “Frecuencia no conocida”.

^a Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos preferentes del MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^b Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

^c Para obtener información adicional, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

^d Las fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes dentro de la categoría de fístula GI- vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Se ha asociado el uso de bevacizumab con casos graves de perforación gastrointestinal.

En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales con una incidencia de menos del 1 % en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, hasta un 1,3 % en pacientes con cáncer de mama metastásico, hasta un 2 % en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de ovario, y hasta un 2,7 % en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso). Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificaron perforaciones GI (todos los grados) en el 3,2 % de los pacientes; todos tenían antecedentes de radioterapia pélvica previa.

Hubo diferencia en el tipo y gravedad de aparición de estos acontecimientos, comprendiendo desde la presencia de aire libre detectada en radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin necesidad de tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o de colitis asociada a la quimioterapia.

Se notificó un desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, los cuales representan entre el 0,2 %-1 % de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En ensayos clínicos con bevacizumab se han notificado fístulas gastrointestinales (todos los grados) con una incidencia de hasta el 2 % en pacientes con cáncer colorrectal

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

metastásico y cáncer de ovario, aunque también se notificaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

En un ensayo con pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI-vaginales fue del 8,3 % en pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes de control; todos ellos tenían antecedentes de radioterapia pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI- vaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad dentro del campo previamente irradiado (16,7 %) comparado con pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo previamente irradiado (3,6 %). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control que recibió únicamente quimioterapia fueron del 1,1 % frente al 0,8 % respectivamente. Los pacientes que desarrollen fístulas GI-vaginales pueden tener también obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica, así como ostomía derivativa.

Fístulas no-GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo reacciones con desenlace mortal.

Del ensayo clínico (GOG-240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificó que el 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y el 1,4% de las pacientes del grupo de control habían tenido fístulas no gastrointestinales vaginales, vesicales o del tracto genital femenino.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1$ % a < 1 %) de fístulas que implican a otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia poscomercialización.

Las reacciones se notificaron en distintos momentos del tratamiento, desde la primera semana hasta pasado el primer año desde el inicio del tratamiento con bevacizumab, produciéndose la mayoría de las reacciones dentro de los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas

Debido a que bevacizumab puede tener un impacto negativo en la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III aquellos pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, los pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab no presentaron un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que, si los pacientes estaban siendo tratados con bevacizumab en el momento de la

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10 % (4/40) y el 20 % (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte.

En los ensayos de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado 3-5 hasta en un 1,1 % de los pacientes tratados con bevacizumab comparado con hasta un 0,9 % de los pacientes en los grupos control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado 3-5 hasta en un 1,8 % de las pacientes del grupo de bevacizumab frente al 0,1 % del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

En los ensayos clínicos, a excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (todos los grados) fue de hasta un 42,1 % en los grupos que incluyeron bevacizumab comparado con hasta el 14 % en los grupos control. La incidencia general de hipertensión de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes que recibían bevacizumab osciló entre el 0,4 % y el 17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,2 % de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola.

En el estudio JO25567, se observaron todos los grados de hipertensión en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. La hipertensión de grado 3 se produjo en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No hubo acontecimientos de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y antagonistas del calcio. Rara vez fue necesaria la interrupción del tratamiento con bevacizumab o la hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No hubo una correlación entre el riesgo de hipertensión asociado al bevacizumab y las características iniciales, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante de los pacientes.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollan signos y síntomas consistentes con el Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP), un caso raro de trastorno neurológico. Su manifestación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Las características clínicas del SERP son, a menudo, inespecíficas y, por lo tanto, el diagnóstico de SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM).

En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado secuelas neurológicas. No se conoce la seguridad de la reanudación del tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente el SERP.

En los ensayos clínicos, se han notificado 8 casos de SERP. Dos de los ocho casos no tuvieron confirmación radiológica por RM.

Proteinuria

En los ensayos clínicos, se ha notificado proteinuria en un intervalo del 0,7 % hasta el 54,7 % de los pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió desde proteinuria clínicamente asintomática, transitoria o indicios hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria de grado 1 (NCI.CTCAE v.3). Se registró proteinuria de grado 3 hasta en un 10,9 % de los pacientes tratados. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con ABXEDA E. En la mayoría de los ensayos clínicos donde los niveles de proteína en la orina fueron ≥ 2 g/24 h, el tratamiento con bevacizumab fue suspendido hasta la recuperación de niveles < 2 g/24 h.

Hemorragia

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones hemorrágicas de grado 3-5 según los NCI-CTCAE v.3, osciló desde 0,4 % hasta 6,9 % en los pacientes tratados con bevacizumab, comparado con hasta un 4,5 % de los pacientes en el grupo de quimioterapia control.

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado reacciones hemorrágicas de grado 3-5 en hasta el 8,3% de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparado con hasta el 4,6 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas observadas en los ensayos clínicos fueron en su mayoría hemorragias asociadas al tumor (ver más adelante) y hemorragias mucocutáneas menores (p. ej., epistaxis).

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hemorragias asociadas al tumor

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos de fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron.

En pacientes con CPNM, excluidos los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9,3 % en pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se han observado reacciones de grado 3-5 en hasta el 2,3 % de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con <1 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE, v.3). La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina, y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab.

En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores, 3 pacientes de 91 (3,3 %) con metástasis cerebrales experimentaron hemorragia del SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1 %) cuando no fueron tratados con bevacizumab.

En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2 %) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según los NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p. ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial

En los pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, se observó un aumento en la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales fue de hasta un 3,8 % en los grupos que incluyeron bevacizumab en comparación con hasta un 2,1 % en los grupos de quimioterapia control. Se notificó desenlace mortal en el 0,8 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con el 0,5 % de los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo accidentes isquémicos transitorios) en hasta el 2,7 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, comparado con el 0,5 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con hasta el 0,7 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evalúa bevacizumab en combinación con 5-fluoracilo/ácido folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este ensayo se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en el 11 % de los pacientes (11/100) en comparación con el 5,8 % (6/104) en el grupo de quimioterapia control.

Tromboembolismo venoso

La incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron sólo la quimioterapia control. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones de tromboembolia venosa osciló del 2,8 % al 17,3 % entre los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 3,2 % al 15,6 % en los grupos control.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas de grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8 % de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab en comparación con hasta un 4,9 % en pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico).

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en hasta el

15,6 % de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que han sufrido una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) se notificó ICC de grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 3,5 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, comparado con hasta un 0,9 % en los grupos control. En los pacientes del ensayo AVF3694g que recibieron antraciclinas de forma concomitante con bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos control y con bevacizumab fueron similares a las de otros ensayos en cáncer de mama metastásico: 2,9 % en el grupo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina + placebo. Además, en el ensayo AVF3694g las incidencias de ICC de cualquier grado fueron similares entre el grupo de antraciclina + bevacizumab (6,2 %) y el de antraciclina + placebo (6,0 %).

Tras el tratamiento clínico apropiado, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en CMm.

En la mayoría de los ensayos clínicos con bevacizumab, se excluyeron pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association); por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa en la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/ doxorubicina/ vincristina/ prednisona (R-CHOP) más

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente para el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/m² cuando se combine con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión y Experiencia poscomercialización)

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es frecuente (hasta el 5 % de los pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado infecciones de grado 3-5 en hasta el 24 % de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparados con hasta el 13 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y topotecán

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En el ensayo NSABP C-08, de fase III de bevacizumab en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH ≥ 30 mUI/ml y un valor negativo de β -HCG para la prueba de embarazo. Se notificaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en un 2,6 % de las pacientes del grupo de mFOLFOX-6 en comparación con un 39 % del grupo de mFOLFOX-6 + bevacizumab. En un 86,2 % de estas mujeres evaluadas se recuperó la función ovárica tras la interrupción del tratamiento con bevacizumab. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En los distintos ensayos clínicos, en pacientes tratados con bevacizumab, aparecieron anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2 % de diferencia en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón normalizada internacional (INR).

Los ensayos clínicos han demostrado que los aumentos transitorios de la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5–1,9 veces el nivel basal), tanto con como sin proteinuria, están asociados con el uso de bevacizumab. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos aleatorizados, la edad >65 años estaba asociada con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs). Otras reacciones durante el tratamiento con bevacizumab que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad ≤65 años. En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado ≥3 fue dos veces más alta en pacientes >65 años que en el grupo más joven (<65 años). En un ensayo de pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente a platino, fueron también notificadas alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensitiva periférica, proteinuria e hipertensión y aparecieron con una tasa al menos un 5 % superior en el grupo de QT + BV para pacientes tratadas con bevacizumab ≥65 años en comparación con pacientes tratadas con bevacizumab <65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia, en los pacientes de edad avanzada (>65 años) tratados con bevacizumab en comparación con los pacientes ≤65 años tratados con bevacizumab.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años.

En el estudio BO25041 de bevacizumab añadido a radioterapia (RT) postoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioma supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado recién diagnosticado, el perfil de seguridad fue comparable con el observado en otros tipos de tumores en adultos tratados con bevacizumab.

En el estudio BO20924 de bevacizumab con el tratamiento estándar del sarcoma metastásico de tejidos blandos, rhabdomyosarcoma y distinto de rhabdomyosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable con el observado en los adultos tratados con bevacizumab.

ABXEDA E no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. Existen publicaciones, en las que se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observaron interacciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados del análisis farmacocinético poblacional. En los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con interferón alfa 2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

No se observaron interacciones clínicamente relevantes de bevacizumab en la farmacocinética de la administración concomitante de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420), o quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total) y cisplatino. No se pudieron extraer conclusiones del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (AHMA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg diarios).

La AHMA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras la retirada de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

Se ha observado un aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes que recibieron tratamientos basados en platino o taxanos en el CPNM o CMm.

Radioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de bevacizumab

No se han realizado estudios de interacción. Para el tratamiento del CCRm los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR no se deben administrar en combinación con regímenes de quimioterapia que contengan bevacizumab. Los resultados de dos estudios aleatorizados de fase III, PACCE y CAIRO-2, en pacientes con CCRm, sugieren que el uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFR, panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocia a un descenso de la SLP y/o de la SG y con un incremento de la toxicidad, si se compara con bevacizumab más regímenes de quimioterapia solo.

Sobredosis:

La dosis más alta ensayada en humanos (20 mg/kg de peso corporal, por vía intravenosa, cada 2 semanas) se asoció con migraña grave en varios pacientes.

Dosificación y Grupo etario:

ABXEDA E debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

La dosis recomendada de ABXEDA E es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino ABXEDA E se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de ABXEDA E en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de ABXEDA E es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de ABXEDA E y erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos. La dosis recomendada de ABXEDA E cuando se utiliza en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con ABXEDA E en combinación con erlotinib hasta progresión de la enfermedad.

Para la posología y método de administración de erlotinib, por favor consultar la ficha técnica de erlotinib.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de ABXEDA E es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de cérvix

ABXEDA E se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán. La dosis recomendada de ABXEDA E es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad.

Insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Condición de venta: Uso institucional

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomiendan aprobar el inserto Versión 1 y la información para prescribir Versión 1 allegada mediante Radicado de respuesta Auto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,0 del producto Abxeda E se considera que:

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

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.2.2. HUTOX Inj

Expediente : 20238421
Radicado : 20221218000 / 20241106298
Fecha : 02/05/2024
Interesado : Refimax S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 100 unidades Toxina botulínica* tipo A.
* de Clostridium botulinum

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Trastornos de la piel y apéndices cutáneos:
Mejora temporal en la apariencia de líneas verticales moderadas a severas entre las cejas que se observan en el ceño máximo (líneas glabellares) cuando la gravedad de las líneas faciales tiene un impacto importante en pacientes adultos.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto N° 2024002239 emitido mediante acta 10 de 2023 numeral 3.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024002239 emitido mediante Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el medicamento HUTOX Inj, principio activo Toxina botulínica tipo A, en la indicación: *“Trastornos de la piel y apéndices cutáneos: mejora temporal en la apariencia de líneas verticales moderadas a severas entre las cejas que se observan en el ceño máximo (líneas glabellares) cuando la gravedad de las líneas faciales tiene un impacto importante en pacientes adultos”*.

Los requerimientos realizados por la Sala estuvieron relacionados con la corrección de la justificación de la vía seleccionada y producto comparador, ya que la registrada correspondió a un producto diferente (Tuzucip® - Trastuzumab), allegar la traducción al español de los documentos en coreano enviados así como el PSUR vigente.

La Sala encuentra que el interesado da respuesta a los requerimientos; por tanto, recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 100 unidades Toxina botulínica* tipo A.
* de Clostridium botulinum

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Trastornos de la piel y apéndices cutáneos:

Mejora temporal en la apariencia de líneas verticales moderadas a severas entre las cejas que se observan en el ceño máximo (líneas glabellares) cuando la gravedad de las líneas faciales tiene un impacto importante en pacientes adultos.

Contraindicaciones:

- A. Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente del producto.
- B. Pacientes con desórdenes neuromusculares como miastenia grave, Síndrome de Lambert-Eaton o esclerosis lateral amiotrófica. Estas enfermedades pueden agravarse debido a la acción del medicamento como relajante muscular.
- C. Pacientes con desórdenes respiratorios severos en el tratamiento de la distonía cervical.
- D. Mujeres embarazadas o gestantes.
- E. Pacientes con retención urinaria.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El componente principal de este producto es toxina botulínica tipo A. Precauciones, dosis e instrucciones de la administración deben ser seguidas de manera estricta. Los médicos que administran este producto deben comprender la anatomía neuromuscular del área comprometida y las alteraciones de la anatomía debido a procedimientos quirúrgicos anteriores. No se debe exceder la dosis recomendada ni la frecuencia de administración.

A. Dispersión del efecto de la toxina

Los efectos de la toxina botulínica se pueden dispersar de la zona inyectada y causar efectos de toxina botulínica en otras áreas. Estos síntomas incluyen astenia, debilidad muscular, diplopía, ptosis, disfagia, disartria, incontinencia urinaria y dificultad respiratoria. Estas reacciones pueden llegar a ser fatales. El riesgo de síntomas es mayor en niños tratados para espasticidad, pero también pueden ocurrir en adultos. Casos de estas reacciones adversas han ocurrido en dosis comparables a las utilizados al tratar distonía cervical y en dosis menores.

B. Reacciones de Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad serias y/o inmediatas han sido raramente reportadas, incluyendo anafilaxia, urticaria, edema de tejido blando y disnea.

C. Desórdenes Neuromusculares

Se debe tener precaución al administrar el producto a pacientes con enfermedades motoras neuropáticas como esclerosis amiotrófica lateral o neuropatía motora, o desórdenes neuromusculares como miastenia gravis o síndrome Lambert – Eaton. Pacientes con desórdenes neuromusculares pueden estar en un riesgo aumentado de efectos como disfagia severa y afectaciones respiratorias por este producto. Literatura médica publicada ha reportado casos poco comunes de administración de toxina botulínica a pacientes con desórdenes neuromusculares conocidos y sin reconocer donde el paciente muestra extrema sensibilidad a los efectos sistemáticos de las dosis comunes. En algunos de estos casos, la disfagia ha durado varios meses y ha requerido la colocación de un tubo de alimentación gástrico.

D. Disfagia

Este es un evento adverso común reportado de todas las toxinas botulínicas seguido de un tratamiento para distonía cervical. En estos pacientes hay casos poco comunes de disfagia severa que requieren colocación de tubo de alimentación. También hay reporte de un caso donde el paciente desarrolló neumonía y falleció como consecuencia de la disfagia.

E. Ha habido escasos reportes de eventos adversos que involucran el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con consecuencias fatales. Algunos de estos pacientes tienen un riesgo cardíaco pre-existente o enfermedad cardiovascular. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no fue establecida. Se debe tener precaución cuando se administra a pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

F. Durante la administración de este medicamento para el tratamiento de estrabismo, puede ocurrir hemorragia retrobulbar moderada que comprometa la circulación retinal debido a la penetración de la aguja en la órbita del ojo. Se recomienda tener a disponibilidad instrumentos apropiados para descomprimir la órbita del ojo.

G. Blefaroespasmio

La disminución en el pestañeo como consecuencia de la aplicación de toxina botulínica en el músculo orbicularis puede llevar a una exposición de la córnea, afectaciones en ésta como úlceras, especialmente en pacientes con desordenes tipo VII del sistema nervioso. Se debe evitar inyectar el área del párpado inferior para evitar ectropion y debe aplicarse un tratamiento efectivo para cualquier defecto epitelial, que puede incluir colirios de protección, ungüentos, lentes de contacto, geles o cubrimiento del ojo con vendas u otros medios.

H. Se debe tener cuidado cuando se inyecta en o cerca de estructuras anatómicas vulnerables. Los eventos adversos graves, incluyendo resultados fatales, fueron reportados en pacientes que utilizaron otras toxinas botulínicas, cuando se inyectan directamente en las glándulas salivales, la región buco-lingual-faringe, el esófago y el estómago. La seguridad y eficacia no se han establecido para las indicaciones relativas a estos sitios de inyección. Algunos pacientes tenían disfagia preexistente o debilidad significativa. El neumotórax asociado con el proceso de inyección se ha reportado después de la administración de este producto cerca del tórax. Se debe tener precaución cuando se inyecta en la proximidad al pulmón, en particular los ápices.

I. Efectos pulmonares por medicamentos de toxina botulínica en pacientes con estado de compromiso respiratorio tratados para espasticidad o para hiperactividad del detrusor asociado con una condición neurológica. En pacientes con estado respiratorio comprometido tratados con otra toxina botulínica para espasticidad de las extremidades superiores, reportes de reducción de la función del pulmón e infecciones del tracto respiratorio superior.

J. Bronquitis e infecciones del tracto respiratorio superior fueron reportados en pacientes tratados por espasticidad de las extremidades superiores con toxina botulínica, comparado al placebo. En pacientes con función del pulmón reducida tratados para espasticidad de extremidades superiores, también fueron reportadas más frecuentemente infecciones del tracto respiratorio superior como reacción adversa en pacientes tratados con toxina botulínica comparada con placebo.

Reacciones adversas:

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos se define de la siguiente manera:

Muy común ($\geq 1/10$);

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

Poco común ($\geq 1/1000$ a $<1/100$);

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);
Muy raro ($< 1/10.000$).

Entre las reacciones comúnmente presentadas se encontraron nasofaringitis, cistitis, influenza, foliculitis, gastroenteritis, gingivitis, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, dolor de muelas, migraña, tos e hiperventilación.

Entre las reacciones raramente frecuentadas se encontraron aumento de transaminasa, glucosuria, artralgia, esteatosis hepática, hepatitis aguda, aumento de glucosa en sangre, prurito en el sitio de inyección, dermatitis alérgica y palpitaciones.

Clase de Órgano del Sistema	Síntomas y condiciones médicas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis, Cistitis, Gripe, Foliculitis, Gastroenteritis	Común
Trastornos gastrointestinales	Gingivitis no infecciosa, Dolor abdominal, superior, Enfermedad por reflujo gastroesofágico, Dolor de muelas	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artalgia	Poco Común
Investigaciones	Presencia de glucosa en orina, Aumento de alanina aminotransferasa, Aumento de aspartato aminotransferasa, Aumento de glucosa en sangre	Poco Común
Trastornos del sistema nervioso	Malestar en la cabeza, Migraña	Común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, Hiperventilación	Común
Trastornos hepatobiliares	Esteatosis hepática, Hepatitis aguda	Poco Común
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica	Poco Común
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Prurito en el sitio de inyección	Poco Común

Interacciones:

Teóricamente, el efecto de la toxina botulínica puede verse potenciado por antibióticos aminoglucósidos o spectinomycin, u otros medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., agentes bloqueantes neuromusculares).

Se desconoce el efecto de administrar diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con varios meses de diferencia.

La debilidad neuromuscular excesiva puede verse exacerbada por la administración de otra toxina botulínica antes de la resolución de los efectos de una toxina botulínica administrada previamente.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se han realizado estudios de interacción.
No se han informado interacciones de importancia clínica.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

Las dosis recomendadas en Unidades son diferentes a las de otros preparados de toxina botulínica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 13.1.16.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
M03AX01	TOXINA BOTULÍNICA TIPO A DE <i>Clostridium botulinum</i>	POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE	100 U.I. / Vial

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante Radicado No. 20221218000

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,0 del producto Hutox se considera que:

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

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.2.3. ZUTRAB®

Expediente : 20233224
Radicado : 20221148263 / 20241041783
Fecha : 22/02/2024
Interesado : Laboratorios Richmond Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 25 mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento de Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm), Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm), Glioblastoma (Grado IV según la OMS), Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario y Cáncer cervicouterino

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000557 emitido mediante Acta 04 del 2023 numeral 3.2.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2023 numeral 3.2.6. SEMNNIMB, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que:

En la respuesta de Auto. 2024000557 se adjunta el PGR versión 1.0 y el documento maestro de farmacovigilancia para la empresa dentro de los cuales no se contemplan actividades adicionales de farmacovigilancia post autorización ni vigilancia activa; por ende, se concluye que no cumple con lo estipulado en el artículo 24 del Decreto 1782 de 2014 “*El titular del registro sanitario de un medicamento biológico deberá implementar un plan de gestión de riesgos y un programa de farmacovigilancia activa*”. Por lo anterior, se recomienda negar la evaluación farmacológica con fines de registro sanitario, para el producto de la referencia.

3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.3.1. Nueva asociación

3.3.1.1 ALXOID TRÍO ÁCAROS 10.000 UT/ML SUSPENSIÓN INYECTABLE

Expediente : 20240648

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Radicado : 20221249496 / 20241108404
Fecha : 03/05/2024
Interesado : Inmunotek Colombia S.A.S.

Composición:

Cada ml de contiene 10.000 UT de extractos alergénicos *polimerizados* (Extracto polimerizado *Dermatophagoides pteronyssinus**, extracto polimerizado de *Dermatophagoides farinae** y extracto polimerizado de *Blomia tropicalis*)

**1 UT = 1 UB. Las Unidades Biológicas (UB) se definen como: la actividad de un extracto alergénico presenta 10.000 UB/mL cuando el extracto provoca, en pacientes sensibilizados, una pápula del mismo tamaño que la pápula provocada por una referencia positiva que consiste en histamina 54,3 mmol/L (10 mg/mL de diclorhidrato de histamina).*

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

ALXOID Trío Ácaros está indicado en adultos y niños (a partir de 5 años) en el tratamiento de enfermedades alérgicas respiratorias tipo I (mediadas por IgE) como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y/o rinoconjuntivitis alérgica con o sin asma bronquial causada por diferentes alérgenos diagnosticados con una prueba de punción cutánea y/o una prueba de IgE específica.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto N° 2024002526 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 numeral 3.3.1.1. con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto N° 2024002526 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 numeral 3.3.1.1. con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el medicamento Alxoid trío ácaros 10.000 UT/mL suspensión inyectable, principio activos extractos alergénicos polimerizados (Extracto polimerizado *Dermatophagoides pteronyssinus**, extracto polimerizado de *Dermatophagoides farinae** y extracto polimerizado de *Blomia tropicalis*), en las indicaciones: *ALXOID Trío Ácaros está indicado en adultos y niños (a partir de 5 años) en el tratamiento de enfermedades alérgicas respiratorias tipo I (mediadas por IgE) como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y/o rinoconjuntivitis alérgica con o sin asma bronquial causada por diferentes alérgenos diagnosticados con una prueba de punción cutánea y/o una prueba de IgE específica.*

Los requerimientos realizados por la Sala estuvieron relacionados con allegar copia del aval institucional (INVIMA) de los estudios clínicos realizados en el país y PSUR vigente.

La Sala considera que el interesado no da respuesta satisfactoria al primer requerimiento. Adicionalmente, la Sala considera que la información allegada y el examen a la luz del estado del arte, muestra incertidumbre de su real eficacia sobre el producto de la referencia. Con estas consideraciones más las señaladas en el módulo de calidad que se

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

detallaran en el acto administrativo, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica con fines de registro sanitario.

3.3.2. Nueva forma farmacéutica

3.3.2.1 PROLASTIN® C LIQUID

Expediente : 20236924
Radicado : 20221197575 / 20241097936
Fecha : 23/04/2024
Interesado : Grifols Colombia LTDA

Composición: Cada vial de 20 ml contiene 1000 mg de Inhibidor de Alfa1-Proteinasa (Humano)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Prolastin C Liquid es un inhibidor de alfa1-proteinasa (humano) (alfa1-PI) indicado para la terapia crónica de aumento y de mantenimiento de adultos con enfisema clínicamente comprobado debido a la deficiencia hereditaria grave de alfa1-PI (deficiencia de antitripsina alfa1).

Prolastin C Liquid aumenta los niveles séricos antigénicos y funcionales (capacidad de inhibición de la elastasa de los neutrófilos, ANEC) y los niveles antigénicos del líquido del revestimiento epitelial pulmonar de alfa1-PI.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024002243 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 numeral 3.3.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20221197575 / 20241097936 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se presenta respuesta al Auto No. 2024002243 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 numeral 3.3.2.1, en el mencionado Auto se requirió presentar información actualizada que demuestre eficacia y seguridad en variables de importancia clínica de inhibidor de alfa1-proteinasa (humano) (alfa1-PI) (Prolastin C liquid®) solución inyectable vial por 20 ml con 1000 mg, en las indicaciones aprobadas: *“... terapia crónica de aumento y de mantenimiento de adultos con enfisema clínicamente comprobado debido a la deficiencia hereditaria grave de alfa1-PI (deficiencia de antitripsina alfa1). Prolastin C Liquid aumenta los niveles séricos antigénicos y funcionales (capacidad de inhibición de la elastasa de los neutrófilos, ANEC) y los niveles antigénicos del líquido del revestimiento epitelial pulmonar de alfa1-PI.”*

En la respuesta al Auto el interesado presenta resumen de estudios de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética (STAMP, ChAMP, SPARK y GTI1402). Como soporte de eficacia presenta resumen de estudio EXACTLE (100533) de Fase 2, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, que incluyó 77 pacientes en el que se encontró

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

diferencia versus placebo en la progresión de enfisema, determinada mediante el cambio en densidad pulmonar evaluada con tomografía, no se encontró diferencia en variables de la función pulmonar ni en las exacerbaciones.

Adicionalmente, informa que los estudios llevados a cabo en el pasado no se encontraban diseñados ni tenían el poder para mostrar una diferencia en la mortalidad o en las exacerbaciones; el tamaño de muestra que habría sido requerido para dichos estudios prospectivos impidió la factibilidad de su conducción. Como información adicional presenta información de dos estudios realizados con base en registros de pacientes que sugieren que la administración de alfa1-PI se relaciona con disminución de mortalidad, uno de los cuales afirma en las conclusiones, que no se puede excluir que las diferencias en mortalidad sean debidas a otros factores que no se pudieron controlar por la metodología del estudio.

Adicionalmente, presentó datos de bioequivalencia entre una formulación líquida de alfa1-Inhibidor de la proteinasa y la prolastina-C®, mostrando que la formulación líquida es bioequivalente en cuanto a parámetros bioquímicos de contenido en sangre para el inhibidor y tienen perfiles de seguridad similares.

La Sala encuentra que la evidencia disponible demuestra que la administración de alfa1 proteinasa produce un incremento en los niveles de la misma en sangre y pulmón, y enlentece el deterioro imagenológico en pacientes con AATD, sin embargo, existe incertidumbre sobre los posibles beneficios en mortalidad, calidad de vida, función pulmonar o exacerbaciones.

Por lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

Finalmente, con base en lo anterior, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los productos que contengan como principio activo Alfa 1 Proteinasa para que presenten estudios clínicos que demuestren la verdadera utilidad de dicho principio activo en la indicación “... *terapia crónica de aumento y de mantenimiento de adultos con enfisema clínicamente comprobado debido a la deficiencia hereditaria grave de alfa1-PI (deficiencia de antitripsina alfa1) ...*” a la luz del estado del arte.

3.3.3. Nueva concentración

3.3.3.1. TYSABRI® NATALIZUMAB 150 MG/ML

Expediente : 20241992
Radicado : 20221262896 / 20241090985
Fecha : 16/04/2024
Interesado : Biib Colombia SAS

Composición: Cada mL contiene 150 mg de Natalizumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tysabri está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) altamente activa para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con al menos un tratamiento completo y adecuado con una terapia modificadora de la enfermedad (TME) o bien
- Pacientes con EMRR grave de evolución rápida definida por 2 o más recaídas incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones reforzadas con gadolinio (Gd) en la resonancia magnética (RM) cerebral o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto N° 2024002521 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 numeral 3.3.3.2. con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241090985, se presenta respuesta al Auto No. 2024002521 del 26 de febrero de 2024. expresado en Acta No. 14 de 2023, SEMNNIMB numeral 3.3.3.2.

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

Composición: Cada mL contiene 150 mg de Natalizumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tysabri está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) altamente activa para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con al menos un tratamiento completo y adecuado con una terapia modificadora de la enfermedad (TME) o bien
- Pacientes con EMRR grave de evolución rápida definida por 2 o más recaídas incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones reforzadas con gadolinio (Gd) en la resonancia magnética (RM) cerebral o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

Contraindicaciones:

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunosupresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos;).

Combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad.

Neoplasias malignas activadas conocidas, excepto en pacientes con carcinoma basocelular de la piel.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

El uso de este medicamento se ha asociado a un incremento del riesgo de LMP, una infección oportunista causada por el virus JC, que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Debido al aumento del riesgo de LMP, los beneficios y riesgos del tratamiento deben ser reconsiderados en cada caso por el médico especialista y el paciente; se debe monitorizar a los pacientes a intervalos regulares durante todo el tratamiento y los pacientes deben recibir instrucciones junto con sus cuidadores sobre los signos y síntomas tempranos de la LMP. El virus JC causa también neuronopatía de células granulares (NCG) por VJC que se ha notificado en pacientes tratados con este medicamento. Los síntomas de la NCG por VJC son similares a los síntomas de la LMP (es decir, síndrome cerebeloso).

Los factores de riesgo citados a continuación se asocian a un aumento del riesgo de LMP:

- **Presencia de anticuerpos anti-VJC.**
- **Duración del tratamiento, especialmente, a partir de 2 años. Después de dos años de tratamiento, todos los pacientes deben ser informados nuevamente sobre el riesgo de LMP con este medicamento.**
- **Uso de inmunosupresores antes del tratamiento con este medicamento.**

Los pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos corren un mayor riesgo de desarrollar

LMP que aquellos con anticuerpos anti-VJC negativos. Los pacientes que presentan los tres factores de riesgo de LMP (es decir, los que tienen anticuerpos anti-VJC y han recibido más de 2 años de tratamiento con este medicamento y han recibido tratamiento inmunosupresor previo) tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir LMP.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En los pacientes tratados con Natalizumab con anticuerpos anti-VJC positivos y que no han recibido tratamiento inmunosupresor previo, el nivel de respuesta de los anticuerpos anti-VJC (índice) está asociado al nivel de riesgo de LMP.

En pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos, la administración de Natalizumab a intervalo extendido de dosis (intervalo medio de dosis de aproximadamente 6 semanas) sugiere un menor riesgo de LMP comparado con el intervalo autorizado de dosis. Se requiere precaución si se administra en intervalo extendido de dosis, ya que la eficacia no se ha establecido y actualmente se desconoce la relación beneficio/riesgo. La disminución del riesgo de LMP se basa en los datos de la vía de administración intravenosa. No se dispone de datos clínicos sobre la seguridad o la eficacia de este intervalo extendido de dosis con la vía de administración subcutánea.

Los pacientes considerados de alto riesgo con este tratamiento únicamente deben continuar si los beneficios son mayores que los riesgos. Para conocer el cálculo del riesgo de LMP en los diferentes subgrupos de paciente, favor de referirse a la Guía de información y de manejo para el médico.

Determinación de anticuerpos anti-VJC

La determinación de anticuerpos anti-VJC proporciona información de apoyo para la estratificación del riesgo del tratamiento con este medicamento. Se recomienda determinar los anticuerpos anti-VJC en suero antes del comienzo del tratamiento o en los pacientes tratados con el medicamento cuando no se conozca el estado de anticuerpos. Los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos pueden aún estar en riesgo de LMP por motivos tales como una nueva infección por virus JC, un estado de anticuerpos fluctuante o un resultado falso negativo en las pruebas. Se aconseja repetir la determinación cada 6 meses en los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos. En los pacientes con índice bajo y que no han recibido tratamiento inmunosupresor previo se recomienda repetir la determinación cada 6 meses una vez que hayan alcanzado los 2 años de tratamiento.

El análisis de anticuerpos anti-VJC (ELISA) no debe utilizarse para diagnosticar la LMP. El uso de plasmaféresis/recambio plasmático (PLEX) o de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) puede afectar a la interpretación correcta de la determinación de anticuerpos anti-VJC en suero. No se debe realizar la determinación de anticuerpos anti-VJC a los pacientes hasta que hayan transcurrido al menos 2 semanas desde la plasmaféresis debido a la eliminación de los anticuerpos del suero, o hasta que hayan transcurrido 6 meses desde la administración de IgIV (es decir, 6 meses = 5 veces la semivida de las inmunoglobulinas).

Para obtener mayor información sobre la realización de las determinaciones de anticuerpos anti-VJC, refiérase a la Guía de información y manejo para el médico.

Detección de la LMP mediante RM

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento se debe disponer de una imagen reciente (normalmente de menos de 3 meses) de RM como referencia y repetir la resonancia al menos una vez al año. En los pacientes que presentan un mayor riesgo de

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

LMP se debe considerar la realización de RM más frecuentes (p. ej., cada 3-6 meses) utilizando un protocolo abreviado.

Esto incluye:

Pacientes que presentan los tres factores de riesgo de LMP (es decir, con anticuerpos anti- VJC positivos y que han sido tratados con ese medicamento durante más de 2 años y han recibido tratamiento inmunosupresor previo), o Pacientes con un índice alto de anticuerpos anti-VJC que han recibido tratamiento con este medicamento durante más de 2 años y no han recibido tratamiento inmunosupresor previo.

La evidencia actual sugiere que el riesgo de LMP es bajo si el índice es menor o igual a 0,9 y aumenta sustancialmente cuando el índice alcanza valores superiores a 1,5 en pacientes que han estado en tratamiento con este medicamento durante más de 2 años (ver la Guía de Información y manejo para el médico).

No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de Natalizumab cuando se cambia a los pacientes desde tratamientos modificadores de la enfermedad con efecto inmunosupresor a Tysabri. Se desconoce si los pacientes que cambian de estos tratamientos a este tratamiento presentan un mayor riesgo de LMP, por lo que estos pacientes deben ser controlados con más frecuencia (es decir, al igual que ocurre con los pacientes que cambian de un tratamiento con inmunosupresores a Natalizumab).

Se debe considerar la LMP como diagnóstico diferencial de cualquier paciente con EM que reciba Natalizumab y que presente síntomas neurológicos y/o lesiones cerebrales nuevas en la RM. Se han notificado casos de LMP asintomática en base a la RM y los resultados positivos para ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo.

Para obtener más información sobre la gestión del riesgo de LMP en los pacientes tratados con Natalizumab, los médicos deben consultar el documento “Guía de información y de manejo para el médico”.

Si se sospecha la existencia de LMP o de NCG por VJC, deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP.

El médico deberá evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica y, si es así, si estos síntomas son típicos de la EM o es posiblemente indicativos de LMP o de NCG por VJC. Si existen dudas, deberá considerarse la posibilidad de realizar nuevas pruebas, tales como un estudio de resonancia magnética, preferiblemente con contraste (en comparación con el estudio basal realizado antes del tratamiento), un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y nuevas evaluaciones neurológicas como se describe en la Guía de información y manejo para el médico. Una vez que el médico haya descartado una LMP y/o NCG por VJC (si es necesario, repitiendo las investigaciones clínicas, las imágenes y/o los análisis, si persisten las sospechas clínicas), podrá reanudarse la administración.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP o de NCG por VJC que el paciente puede no advertir (p. ej., síntomas cognitivos, psiquiátricos o síndrome cerebeloso). Hay que recomendar también a los pacientes que informen a su

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pareja o cuidadores acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden observar síntomas que el paciente no advierte.

Se han notificado casos de LMP tras la suspensión de este medicamento en pacientes que no tenían hallazgos sugerentes de LMP en el momento de la suspensión. Los pacientes y los médicos deben continuar siguiendo el mismo protocolo de monitorización y permanecer atentos durante unos 6 meses después de la suspensión de TYSABRI ante la aparición de signos o síntomas nuevos que puedan sugerir una LMP.

Si un paciente presenta LMP, deberá suspenderse permanentemente la administración de Natalizumab.

Después de la reconstitución del sistema inmunitario en pacientes inmunodeprimidos con LMP, se ha observado una mejoría.

Basándose en un análisis retrospectivo de pacientes tratados con Natalizumab desde su aprobación, no se han observado diferencias en la supervivencia 2 años después del diagnóstico de LMP entre los pacientes que recibieron PLEX y los que no.

LMP y SIRI (Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune)

El SIRI ocurre en casi todos los pacientes con LMP tratados con este medicamento después de la interrupción de la administración del medicamento o su eliminación. El SIRI parece deberse a la reconstitución de la respuesta inmunitaria en pacientes con LMP, que puede originar complicaciones neurológicas graves y puede ser mortal. Los pacientes deben mantenerse bajo observación para detectar la aparición del SIRI y recibir el tratamiento adecuado de la inflamación asociada durante la recuperación de la LMP (ver la Guía de información y manejo para el médico).

Infecciones, incluidas otras infecciones oportunistas

Aunque se han comunicado otras infecciones oportunistas con el uso de este medicamento, principalmente en pacientes con enfermedades de Crohn inmunodeprimidos o con enfermedades concomitantes importantes, actualmente no puede descartarse un aumento del riesgo de otras infecciones oportunistas con el uso del medicamento en pacientes que no sufran estas enfermedades concomitantes. Se han detectado también infecciones oportunistas en pacientes con EM tratados con este medicamento en monoterapia.

Este tratamiento aumenta el riesgo de desarrollar encefalitis y meningitis causadas por los virus herpes simple y varicela zóster. Se han notificado casos graves, potencialmente mortales y, algunas veces, mortales, en el ámbito poscomercialización en pacientes con esclerosis múltiple que reciben el tratamiento. Si se desarrolla encefalitis o meningitis herpéticas, se debe suspender el tratamiento con el medicamento y se debe administrar el tratamiento adecuado para tratar la encefalitis o la meningitis herpética.

La necrosis retiniana aguda (NRA) es una infección vírica fulminante rara de la retina causada por la familia de los virus del herpes (p. ej., virus varicela-zóster). Se ha observado NRA en pacientes tratados con este medicamento y puede, potencialmente, producir

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ceguera. Los pacientes que presenten síntomas oculares tales como disminución de la agudeza visual, enrojecimiento y dolor ocular deben ser derivados para someterse a una prueba de detección de NRA. Tras el diagnóstico clínico de NRA, se debe considerar la suspensión de este medicamento en estos pacientes.

Los médicos responsables de la prescripción deben tener en cuenta la posibilidad de que aparezcan otras infecciones oportunistas durante el tratamiento, y deberán incluirlas en el diagnóstico diferencial de las infecciones que se desarrollen en pacientes tratados con Tysabri. Si se sospecha una infección oportunista, debe interrumpirse la administración hasta que puedan descartarse dichas infecciones por medio de nuevas evaluaciones.

Si un paciente tratado con este medicamento presenta una infección oportunista, deberá suspenderse permanentemente la administración del medicamento.

Guía educativa

Todos los médicos que tengan intención de prescribir TYSABRI deben estar seguros y garantizar que están familiarizados con la Guía de información y manejo para el médico.

Los médicos deben informar al paciente de los efectos beneficiosos y los riesgos del tratamiento con Natalizumab. Hay que indicar a los pacientes que si contraen alguna infección deben informar a su médico de que están tratándose con este medicamento.

Los médicos deben aconsejar a los pacientes sobre la importancia de no interrumpir el tratamiento, sobre todo en los primeros meses.

Hipersensibilidad

Se han asociado reacciones de hipersensibilidad a este medicamento, incluidas reacciones sistémicas graves para la perfusión intravenosa.

Generalmente, estas reacciones se produjeron en un plazo de una hora después de la administración. El riesgo de hipersensibilidad fue mayor con las primeras perfusiones y en los pacientes expuestos nuevamente al tratamiento después de una breve exposición inicial (una o dos perfusiones) y un periodo prolongado (tres meses o más) sin tratamiento. Sin embargo, debe considerarse el riesgo de reacciones de hipersensibilidad en cada administración.

Los pacientes deben estar bajo observación durante la administración de las inyecciones subcutáneas y durante 1 hora después de finalizada para detectar posibles signos y síntomas de reacciones relacionadas con la inyección, incluyendo hipersensibilidad. Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad.

Ante los primeros signos o síntomas de hipersensibilidad, debe interrumpirse la administración de este medicamento e iniciarse un tratamiento adecuado.

Deberá suspenderse permanentemente el tratamiento con Natalizumab a los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad deben interrumpir permanentemente el tratamiento con natalizumab.

Se dispone de datos limitados para la formulación subcutánea en la población de pacientes sin tratamiento previo con Tysabri.

Tratamiento concomitante con inmunosupresores

No se ha establecido plenamente la seguridad y la eficacia de este medicamento en combinación con otros tratamientos inmunosupresores o antineoplásicos. El uso concomitante de este medicamento con estos fármacos puede incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, por lo que está contraindicado.

En los ensayos clínicos de fase 3 de EM con la perfusión intravenosa de Natalizumab, el tratamiento concomitante de los brotes con un ciclo corto de corticoesteroides no se asoció a un aumento de la tasa de infecciones. Pueden utilizarse ciclos cortos de corticoesteroides en combinación con este medicamento.

Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Los pacientes con antecedentes de tratamiento con fármacos inmunosupresores presentan un mayor riesgo de LMP. No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de este medicamento cuando se cambia a los pacientes desde tratamientos modificadores de la enfermedad con efecto inmunosupresor a Tysabri. Se desconoce si los pacientes que cambian de estos tratamientos a este medicamento presentan un mayor riesgo de LMP, por lo que estos pacientes deben ser controlados con más frecuencia (es decir, al igual que ocurre con los pacientes que cambian de un tratamiento con inmunosupresores a este medicamento).

Debe tenerse precaución en los pacientes que hayan recibido previamente inmunosupresores a fin de dejar transcurrir el tiempo suficiente para que se recupere la función inmunitaria. Los médicos deben evaluar cada caso individual para determinar si existen signos de inmunodepresión antes de comenzar el tratamiento.

Cuando se cambia a los pacientes de otro tratamiento modificador de la enfermedad a este medicamento, se deben tener en cuenta la semivida y el mecanismo de acción del otro tratamiento para evitar un efecto inmunitario aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda realizar un hemograma completo (incluido los linfocitos) antes de iniciar el tratamiento para comprobar que se han resuelto los efectos inmunitarios del tratamiento anterior (p. ej., citopenia).

Los pacientes pueden cambiar directamente de interferón beta o de acetato de glatirámico a Natalizumab, siempre que no haya signos de anomalías relevantes relacionadas con el tratamiento como, por ejemplo, neutropenia y linfopenia.

Cuando se cambia de dimetilfumarato, el periodo de reposo farmacológico (lavado) debe ser suficiente para la recuperación del recuento de linfocitos antes de iniciar el tratamiento.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tras la suspensión del tratamiento con fingolimod, el recuento de linfocitos vuelve progresivamente a los valores normales en un plazo de 1 a 2 meses tras la interrupción del tratamiento. El periodo de reposo farmacológico (lavado) debe ser suficiente para la recuperación del recuento de linfocitos antes de iniciar el tratamiento.

Teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, la eliminación de la teriflunomida del plasma puede llevar desde varios meses hasta 2 años. Se recomienda utilizar un procedimiento de eliminación acelerada, tal como se indica en la ficha técnica o resumen de las características del producto de la teriflunomida, o como alternativa el periodo de reposo farmacológico (lavado) debe tener una duración mínima de 3,5 meses. Se debe prestar especial atención a los posibles efectos inmunitarios concomitantes cuando se cambia a los pacientes de teriflunomida a este medicamento.

Alemtuzumab presenta efectos inmunosupresores prolongados y significativos. Dado que se desconoce la duración real de estos efectos, no se recomienda iniciar el tratamiento con este medicamento después de alemtuzumab a menos que los beneficios superen claramente los riesgos para el paciente.

Inmunogenicidad

Las exacerbaciones de la enfermedad o los acontecimientos relacionados con la inyección pueden indicar la formación de anticuerpos contra el Natalizumab. En estos casos, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, si estos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de al menos 6 semanas, debe interrumpirse el tratamiento, ya que los anticuerpos persistentes se asocian con una reducción importante de la eficacia de este medicamento y un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad.

Puesto que los pacientes que han recibido una breve exposición inicial a este medicamento y que después han permanecido durante un periodo prolongado sin tratamiento tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos anti-Natalizumab y/o hipersensibilidad tras la readministración, debe evaluarse la presencia de anticuerpos y, si estos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de al menos 6 semanas, el paciente no debe recibir más tratamiento con Natalizumab.

Acontecimientos hepáticos

Se han notificado acontecimientos adversos graves y espontáneos de lesiones hepáticas durante la fase posterior a la comercialización (ver sección 4.8). Estas lesiones hepáticas se pueden producir en cualquier momento durante el tratamiento, incluso después de la primera dosis. En algunos casos, la reacción volvió a aparecer cuando se reinició el tratamiento. Algunos pacientes con antecedentes médicos de una prueba hepática anormal han experimentado una exacerbación de la prueba hepática anormal mientras recibían el tratamiento. Se debe monitorizar a los pacientes como corresponda para determinar si tienen deterioro de la función hepática; además, hay que indicarles que se pongan en contacto con su médico en caso de que presenten signos y síntomas

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

indicativos de lesión hepática, como ictericia y vómitos. En caso de lesión hepática significativa se debe interrumpir el uso de este medicamento.

Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia, incluida púrpura trombocitopénica inmune (PTI), con el uso de Natalizumab. El retraso del diagnóstico y del tratamiento de la trombocitopenia puede causar secuelas graves y potencialmente mortales. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente en caso de que presenten cualquier signo de sangrado inusual o prolongado, petequias o moretones espontáneos. Si se confirma el diagnóstico de trombocitopenia, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Natalizumab.

Interrupción del tratamiento

Si se toma la decisión de detener el tratamiento con Natalizumab, el médico deberá tener en cuenta que el Natalizumab permanece en la sangre y que tiene efectos farmacodinámicos (p. ej., aumento del recuento de linfocitos) durante aproximadamente 12 semanas después de la última dosis. El comienzo de otros tratamientos durante este intervalo dará lugar a una exposición concomitante al Natalizumab.

En el caso de medicamentos como el interferón y el acetato de glatirámico, la exposición concomitante de esta medicación no se asoció a riesgos de seguridad en ensayos clínicos. No se dispone de datos en pacientes con EM en relación con la exposición concomitante con fármacos inmunosupresores. El uso de estos medicamentos poco después de la retirada del Natalizumab puede dar lugar a un efecto inmunosupresor adicional. Esto debe analizarse detenidamente caso por caso, y puede ser adecuado efectuar un período de lavado del Natalizumab. Los ciclos cortos de esteroides utilizados para tratar los brotes no se asociaron a un aumento de la incidencia de infecciones en ensayos clínicos.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis (300 mg de Natalizumab), esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad observado para Natalizumab administrado por vía subcutánea fue consistente con el perfil de seguridad conocido del Natalizumab administrado por vía intravenosa, a excepción del dolor en el lugar de inyección. La frecuencia total de dolor en el lugar de inyección fue frecuente en un 4 % (3/71) de los sujetos que recibieron Natalizumab 300 mg, cada 4 semanas, por vía subcutánea.

En ensayos controlados con placebo en 1617 pacientes con EM tratados con Natalizumab (perfusión intravenosa) durante un máximo de 2 años (placebo: 1135), se produjeron acontecimientos adversos que motivaron la retirada del tratamiento en el 5,8 % de los

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes tratados con Natalizumab (placebo: 4,8 %). Durante el periodo de 2 años que duraron los ensayos, el 43,5 % de los pacientes tratados con Natalizumab comunicó reacciones farmacológicas adversas (placebo: 39,6 %).

En ensayos clínicos en 6786 pacientes tratados con Natalizumab (perfusión intravenosa e inyección subcutánea), las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de Natalizumab fueron cefalea (32 %), nasofaringitis (27 %), fatiga (23 %), infección del tracto urinario (16 %), náuseas (15 %), artralgia (14 %) y mareo (11 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos, los estudios de seguridad posautorización y las notificaciones espontáneas se presentan a continuación en la Tabla 1. En la clasificación por órganos y sistemas, se enumeran según las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia de las reacciones adversas				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis Infección del tracto urinario	Infección por herpes	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Herpes oftálmico	Meningoencefalitis herpética Neuronopatía de células granulares por virus JC Retinopatía herpética necrotizante
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	Trombocitopenia, Púrpura trombocitopénica Eosinofilia	Anemia hemolítica Hematíes nucleados	
Trastornos hepatobiliares				Hiperbilirrubinemia	Daño hepático

<i>Exploraciones complementarias</i>		Enzimas hepáticas aumentadas Presencia de anticuerpo a fármaco específico			
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	Reacción relacionada con la perfusión				
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Disnea			

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia de las reacciones adversas				
	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náuseas	Vómito			
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Fatiga	Pirexia Escalofríos Reacción en el lugar de perfusión Reacción en el lugar de inyección	Edema facial		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito Erupción Urticaria		Angioedema	
<i>Trastornos vasculares</i>		Rubefacción			
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Mareo Cefalea				
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Artralgia				

Descripción de algunas reacciones adversas

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad generalmente ocurrieron en el plazo de una hora después de finalizar la administración de las inyecciones subcutáneas. El número de pacientes analizados en los estudios DELIVER y REFINE fue bajo

En los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM que recibían Natalizumab por vía intravenosa durante un periodo de 2 años, se observaron reacciones de hipersensibilidad en el 4 % de los pacientes. En menos del 1 % de los pacientes que recibieron este medicamento se observaron reacciones anafilácticas/anafilactoides. Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron normalmente durante la perfusión o durante la hora siguiente. Durante el periodo posterior a la comercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad que han cursado con uno o más de los siguientes síntomas asociados: hipotensión, hipertensión, dolor torácico, molestias torácicas, disnea, angioedema, además de síntomas más habituales como erupción cutánea y urticaria.

Inmunogenicidad

En el 10 % de los pacientes se detectaron anticuerpos antinatalizumab en los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM que recibieron Natalizumab por vía intravenosa durante un periodo de 2 años. Aproximadamente un 6 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos antinatalizumab persistentes (un análisis con resultado positivo, reproducible en un nuevo análisis tras un intervalo de 6 semanas como mínimo). Se detectaron anticuerpos en solo una ocasión en otro 4 % de los pacientes. La persistencia de los anticuerpos se asoció a una disminución considerable de la eficacia de Natalizumab y a un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Otras reacciones relacionadas con la perfusión asociadas con anticuerpos persistentes fueron temblores, náuseas, vómitos y rubefacción (ver sección 4.4). En el ensayo DELIVER de 32 semanas en pacientes con EM sin exposición previa a Natalizumab, se desarrollaron anticuerpos antiNatalizumab persistentes en 1 sujeto (4 %) de los 26 sujetos que recibieron Natalizumab por vía subcutánea. Los anticuerpos se detectaron solo en una ocasión en otros 5 sujetos (19 %). En el ensayo REFINE de 60 semanas en pacientes con EM, ningún sujeto (136 sujetos) que cambió de la administración intravenosa de Natalizumab a la administración subcutánea presentó anticuerpos antifármaco (AAF) detectables durante el ensayo.

Si tras aproximadamente 6 meses de tratamiento se sospecha la existencia de anticuerpos persistentes, bien debido a una eficacia reducida o bien a que se produzcan acontecimientos relacionados con la perfusión, estos pueden detectarse y confirmarse posteriormente repitiendo el análisis al cabo de 6 semanas del primer resultado positivo. Dado que la eficacia puede reducirse y la incidencia de reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la perfusión puede aumentar en los pacientes con anticuerpos persistentes, el tratamiento debe suspenderse en los pacientes que desarrollen anticuerpos persistentes.

Infecciones, incluida LMP e infecciones oportunistas

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, la tasa de infecciones fue de aproximadamente 1,5 por paciente y año, tanto en el grupo de los pacientes tratados con Natalizumab (por vía intravenosa) como en el de los que recibieron placebo. La naturaleza de las infecciones fue generalmente similar en los pacientes tratados con Natalizumab y en los que recibieron placebo. Se comunicó un caso de diarrea por *Cryptosporidium* en ensayos clínicos de EM. En otros ensayos clínicos se han comunicado casos de infecciones oportunistas adicionales, algunas de ellas mortales. La mayoría de los pacientes no interrumpieron el tratamiento con Natalizumab durante las infecciones y se recuperaron con un tratamiento adecuado.

En los ensayos clínicos (formulación intravenosa) se produjeron infecciones herpéticas (virus varicela zóster, virus del herpes simple) con una frecuencia ligeramente mayor en los pacientes tratados con Natalizumab que en los pacientes tratados con placebo. En la experiencia poscomercialización, se han comunicado casos graves, potencialmente mortales y, algunas veces, mortales, de encefalitis y meningitis causadas por los virus herpes simple o varicela zóster en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Natalizumab. La duración del tratamiento con Natalizumab antes de que ocurrieran estas infecciones osciló entre unos meses y varios años.

Se han notificado casos de LMP en ensayos clínicos, en estudios observacionales de farmacovigilancia y durante el periodo de farmacovigilancia pasiva. La LMP suele provocar una discapacidad grave o la muerte. Se han notificado también casos de NCG por VJC durante el uso de este medicamento después de la comercialización. Los síntomas de la de NCG por VJC son similares a los de la LMP.

Acontecimientos hepáticos

Se han notificado casos espontáneos de lesiones hepáticas graves, aumento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia durante la fase posterior a la comercialización.

Anemia y anemia hemolítica

Se han notificado casos raros de anemia y anemia hemolítica graves en pacientes tratados con Natalizumab durante los estudios observacionales poscomercialización.

Enfermedades malignas

No se observaron diferencias en la tasa de incidencia de enfermedades malignas entre pacientes tratados con Natalizumab y pacientes tratados con placebo durante un periodo de tratamiento de 2 años. No obstante, son necesarias observaciones durante periodos de tratamiento más prolongados antes de poder excluir cualquier efecto del Natalizumab sobre la incidencia de enfermedades malignas.

Efectos en las pruebas de laboratorio

En los ensayos clínicos controlados de 2 años de duración realizados en pacientes con EM, el tratamiento con Natalizumab se asoció a aumentos de los números de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y eritrocitos nucleados circulantes. No se observaron

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aumentos del número de neutrófilos. Los incrementos de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos con respecto a los valores basales variaron entre el 35 % y el 140 % para los tipos de células individuales, aunque los recuentos celulares medios se mantuvieron dentro de los límites normales con la administración por perfusión intravenosa. Durante el tratamiento con la formulación para administración i.v. de este medicamento, se observaron pequeñas reducciones de la concentración de hemoglobina (reducción media de 0,6 g/dl), del hematocrito (reducción media del 2 %) y del número de eritrocitos (reducción media de $0,1 \times 10^6/l$). Todos los cambios en las variables hematológicas se restablecieron hasta los valores previos al tratamiento, generalmente en las 16 semanas siguientes a la última dosis del medicamento, y los cambios no se asociaron a síntomas clínicos. Después de la comercialización, se han recibido informes de eosinofilia (recuento de eosinófilos $>1500/mm^3$) sin síntomas clínicos. La elevación de los eosinófilos se resolvió en los casos en que se suspendió el tratamiento.

Trombocitopenia

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos poco frecuentes de trombocitopenia y púrpura trombocitopénica inmune (PTI).

Población pediátrica

Se evaluaron acontecimientos adversos graves en 621 pacientes pediátricos con EM, incluidos en un metaanálisis (ver también sección 5.1). Dentro de las limitaciones de estos datos, no se identificaron nuevas señales de seguridad en esta población de pacientes. Se notificó 1 caso de meningitis herpética en el metaanálisis. No se identificó ningún caso de LMP en el metaanálisis, sin embargo, se ha notificado LMP en pacientes pediátricos tratados con Natalizumab en el ámbito poscomercialización.

Interacciones:

Natalizumab está contraindicado en combinación con otros tratamientos modificadores de la Enfermedad

Vacunaciones

En un estudio abierto aleatorizado de 60 pacientes con EM recurrente no se observaron diferencias significativas en la respuesta inmunitaria humoral a un antígeno de recuerdo (toxoides tetánico) y se observó una respuesta solo ligeramente más lenta y más atenuada a un neoantígeno (hemocianina de lapa) en pacientes que habían recibido tratamiento con este medicamento durante 6 meses en comparación con un grupo control sin tratar. Las vacunas vivas todavía no se han estudiado.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento será indicado y supervisado en todo momento por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas, en centros con fácil acceso a un servicio de RM. No se recomienda el tratamiento en el hogar.

La administración debe ser realizada por un profesional de la salud y los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas tempranos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los pacientes tratados con este medicamento deben recibir la tarjeta de información para el paciente y ser informados sobre los riesgos del medicamento.

Después de dos años de tratamiento, se debe volver a informar a los pacientes sobre los riesgos, especialmente del mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), y dar instrucciones junto con sus cuidadores sobre los signos y síntomas precoces de la LMP.

Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad y de acceso a un servicio de RM.

Es posible que algunos pacientes hayan estado expuestos a medicamentos inmunosupresores (p. ej, mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estos medicamentos pueden causar una inmunosupresión prolongada, incluso después de suspender la administración. Por consiguiente, el médico debe confirmar que estos pacientes no están inmunocomprometidos antes de iniciar el tratamiento.

Posología

La dosis recomendada para la administración subcutánea es de 300 mg cada 4 semanas. Como cada jeringa precargada contiene 150 mg de Natalizumab, es necesario administrar dos jeringas precargadas al paciente.

Se debe reconsiderar detenidamente la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren signos de beneficio terapéutico después de 6 meses.

Se han obtenido datos sobre la seguridad y la eficacia de Natalizumab (perfusión intravenosa) a los 2 años mediante ensayos doble ciego controlados. Después de 2 años, la continuación del tratamiento debe considerarse solo después de volver a evaluar los posibles efectos beneficiosos y riesgos. Los pacientes deben ser reinformados sobre los factores de riesgo de LMP, como la duración del tratamiento, el uso de inmunosupresores antes de recibir el medicamento y la presencia de anticuerpos frente al virus de John Cunningham (VJC).

Readministración

No se ha establecido la eficacia de la readministración.

Cualquier cambio en la vía de administración del medicamento debe realizarse 4 semanas después de la dosis anterior.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N100

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L04AA23	NATALIZUMAB	SOLUCIÓN INYECTABLE	150 mg / mL jeringa prellenada x 1 mL

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 01 de Junio de 2022 y la información para prescribir versión 01 de Junio de 2022 allegados mediante Radicado No. 20221262896.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,0 del producto TYSABRI se considera que:

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

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.3.3.2. WEGOVY® 0,25 MG/DOSIS (0.68 MG/ML)

Expediente : 20230677
Radicado : 20221122158 / 20241024004
Fecha : 02/02/2024
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición: Cada ml de solución contiene 0,68 mg de semaglutida.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Wegovy® está indicado como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos que no han logrado un descenso significativo de peso con tratamiento no farmacológico supervisado con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad), o

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000440 emitido mediante Acta 04 del 2023 numeral 3.3.3.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221122158 / 20241024004 correspondiente al producto Wegovy® 0,25 mg/dosis (0.68 mg/mL), principio activo semaglutida, en respuesta al Auto No. 2024000440 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 numeral 3.3.3.1., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la nueva indicación: *“como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad), o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad $\geq$ relacionada con el peso”, inserto CCDS v2 e información para prescribir CCDS v2.0* allegado mediante Radicado No. 20221122158, la Sala encuentra las siguientes respuestas:

1. El interesado ratifica y realiza aclaraciones respecto a los porcentajes de pérdida de peso en el grupo de pacientes que recibieron semaglutida 2.4 mg SC en comparación con el grupo placebo, correspondiendo la menor diferencia a favor de semaglutida de 6.21% (IC 95%: 7.28 a 5.15) en la población con diabetes tipo 2, mientras que en la población sin diabetes la diferencia fue de 14.75% (IC 95%: 16 a 13.5), en ambos casos anota que las diferencias son estadísticas y clínicamente significativas.
2. Con respecto a la calidad de vida aclara, que el programa de estudios clínicos STEP incluyó las valoraciones *“Encuesta de Salud genérica SF-36v2 (versión “aguda”) (SF-36) para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud y la encuesta específica de obesidad e IWQOL-Lite-CT para evaluar el funcionamiento y la calidad de vida relacionados con el peso, medidos a la semana 68”*, con resultados que fueron favorables a semaglutida en comparación con placebo. La encuesta IWQOL-Lite-CT en los estudios STEP 1 y 2, las diferencias frente a placebo fueron 9.4% y 4.8%, ambas estadísticamente significativas. En el estudio STEP 3 no se confirmó superioridad de semaglutida 2.4 mg frente a placebo para el dominio de funcionamiento con el instrumento SF-36, dado que la puntuación mejoró tanto en el grupo del medicamento como en el grupo placebo, ausencia de diferencia atribuida al acompañamiento de todos los participantes al programa dietético y cambios en el estilo de vida con folleto temático (Programa IBT).
3. Con relación a los posibles eventos adversos de riesgo de incremento de tumores como carcinoma medular de tiroides y cáncer de páncreas, menciona que en el estudio clínico fase 3 A STEP no se encontró un mayor riesgo de padecer cáncer en pacientes tratados con semaglutida 2,4 mg frente a placebo; sin embargo, en el plan de gestión de riesgos incluye dichos riesgos potenciales.
4. El interesado reconoce que, con base en el estudio SUSTAIN-6 y otros estudios anexos, el efecto del tratamiento con semaglutida subcutánea 2,4 mg no persiste después de suspender el tratamiento, y que los datos indican que es probable que se requiera semaglutida subcutánea 2,4 mg a largo plazo para mantener la pérdida de peso como se menciona en la indicación.
5. Como información adicional, presenta:

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Estudio STEP 5 (estudio 4378) el cual evaluó el “Efecto y seguridad a los dos años de semaglutida 2,4 mg una vez a la semana en sujetos con sobrepeso u obesidad”, diseño doble ciego, comparado con placebo, aleatorizado, dentro de los principales criterios de inclusión fueron pacientes con edad superior o igual a 18 años en el momento de firmar el consentimiento informado con índice de masa corporal (IMC) superior o igual a 30 kg/m² o superior o igual a 27 kg/m² con presencia de al menos una de las siguientes comorbilidades relacionadas con el peso (tratada o no): hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular y antecedentes de al menos un esfuerzo dietético auto declarado sin éxito para perder peso corporal. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir un grupo semaglutida 2.4 mg SC durante 104 semanas con escalamiento de dosis semanal desde 0.25 mg hasta 2.4 mg (n=152), comparado con grupo placebo (n=152). El tratamiento fue discontinuado en el 6.6% de pacientes con semaglutida vs 4.6% del grupo placebo. El objetivo primario de pérdida de peso corporal desde la línea basal a la semana 104 tuvo una diferencia de 12.55% a favor de semaglutida (IC 95%: 15.33 a 9.77; p<0.0001). La pérdida de peso $\geq$ 5% del peso fue favorable a semaglutida frente a placebo con 74.72% vs 37.35%, diferencia estimada de 37.37% (IC 95%: 26.33 a 48.41 p<0.001). La pérdida de peso $\geq$ 10% del peso fue favorable a semaglutida 59.24% vs placebo 16.82%, diferencia estimada de 42.41% (IC 95%: 31.83 a 52.99; p<0.0001). La pérdida de peso $\geq$ 15% del peso fue favorable a semaglutida 49.73% vs placebo 9.16%, diferencia estimada 40.57% (IC 95%: 30.75 a 50.39; p<0.0001). La pérdida de peso $\geq$ 20% del peso fue favorable a semaglutida 34.46% vs placebo 3.96%, diferencia estimada 30.51% (IC 95%: 21.68 a 39.34; p<0.0001). El cambio en la circunferencia de la cintura tuvo disminución de 9.17 cms a favor de semaglutida frente a placebo (IC 95%: 12.17 a 6.17; p<0.0001). La diferencia en la disminución de presión arterial sistólica desde la línea de base fue de 4.15 mmHg a favor de semaglutida en comparación con placebo (IC 95%: 7.32 a 0.98; p=0,01). El cuestionario de control de alimentación (CoEQ) tuvo respuestas favorables para el control del deseo de comer (*craving*) o deseo a los sabores, para el ánimo positivo con resultados numéricamente favorables sin un claro efecto por el deseo de comer dulces.

Estudio STEP 8 (NCT 04074161 / NN9536-4576), evaluó el “efecto y seguridad de semaglutida subcutánea 2,4 mg una vez a la semana en comparación con liraglutida 3,0 mg una vez al día en el control del peso en sujetos con sobrepeso u obesidad”, doble ciego, con comparador activo y placebo, los pacientes fueron aleatorizados en brazo semaglutida 2.4 mg SC semanal por 68 semanas (n=126 brazo liraglutida 3 mg SC diario por 68 semanas (n=127), brazo placebo semaglutida y brazo placebo liraglutida, en total placebo n=85. Todos los desenlaces fueron evaluados a la semana 68. El objetivo primario de pérdida de peso corporal desde la línea base tuvo una diferencia de 9.38% a favor de semaglutida sobre liraglutida (IC 95%: 11.97 a 6.80; p<0.0001). La pérdida de peso $\geq$ 10% fue favorable para semaglutida 69.44% vs liraglutida 27.17%, diferencia estimada 42.26% (IC 95%: 30.06 a 53.85; p=0.0001). La pérdida de peso $\geq$ 15% fue favorable para semaglutida 53.97% vs liraglutida 6.79%, diferencia estimada 40.599 (IC 95%: 29.71 a 51.47; p=0.0001). La pérdida de peso $\geq$ 20% para semaglutida 37.37% vs liraglutida 7.03%, diferencia estimada de 30.35% (IC 95%: 20.27 a 40.42; p=0.0001). Otros desenlaces secundarios con respuesta favorable a semaglutida frente a liraglutida fueron la disminución en la circunferencia de la cintura (13.6 cm vs 6.8 cm), disminución en kg de peso (15.78 kg vs 6.85 kg), disminución de la presión arterial sistólica (7 mmHg vs 4

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mmHg), disminución de la presión arterial diastólica (5 mmHg vs 1 mmHg). Se presentaron incrementos del colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos en los tres brazos de tratamiento. Estudio de extensión STEP 1 (estudio 4373 ext), evaluó la eficacia y seguridad de semaglutida 2.4 mg SC semanal en sujetos con sobrepeso y obesidad, con diseño aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo. La primera parte del estudio fue de 68 semanas; la extensión fue de 52 semanas sin intervención estructurada sobre el estilo de vida y sólo cuatro visitas clínicas, realizadas en un subconjunto de sujetos que habían completado la fase principal con la dosis de mantenimiento de 2,4 mg de semaglutida (n=228) o placebo (n=99). El periodo de seguimiento de 7 semanas tras el ensayo principal contó como las primeras 7 semanas de la fase de extensión. Los resultados evidenciaron una recuperación del 14.8% (12 kg) del peso corporal desde la semana 68 hasta la semana 120 en el grupo semaglutida vs 2.1% (2 kg) en el grupo placebo, pero al comparar con el valor basal, la pérdida de peso para el grupo semaglutida fue del 5.6% vs 0.1% para placebo.

Estudio clínico SELECT (NCT03574597), evaluó los “efectos de semaglutida en desenlaces cardiovasculares en personas con sobrepeso u obesidad” durante 2.5 a 5 años, con diseño doble ciego, controlado con placebo, los principales criterios de inclusión fueron pacientes ≥ 45 años, IMC ≥ 27 Kg/m², con enfermedad cardiovascular establecida con al menos uno de los siguientes episodios (infarto agudo de miocardio (IAM) previo, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o hemorrágico, enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática, o con antecedente de revascularización arterial periférica o amputación debido a enfermedad arteriosclerótica. El estudio incluyó 17.604 sujetos con enfermedad cardiovascular establecida, 67.6% con IMA previo, 17.8% con ACV previo, 4.4% con EAP y 8.2% con más de 2 condiciones cardiovasculares. La mediana de seguimiento fue de 41.8 meses. En el grupo de semaglutida 2.4 mg participaron 8803 pacientes vs placebo 8801. Como objetivo principal el desenlace compuesto (MACE: muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACV no fatal) la HR estimada fue 0.80 (IC 95%:0.72 a 0.90; $p < 0.0001$ a favor de semaglutida. Fueron evaluados otros desenlaces como los renales y metabólicos con aparentes respuestas favorables. Con respecto a seguridad en pacientes con enfermedad cardiovascular y aún mayores de 75 años fueron consistentes con los eventos adversos observados en los ensayos fase 3; los eventos adversos de semaglutida comparados con placebo fueron 11.45% vs 13.45%, infecciones e infestaciones 7.09% vs 8.39%, trastornos del sistema nervioso central 5.04% vs 5.64%, neoplasias benignas, malignas o sospechosas 4.60% vs 4.57%, trastornos gastrointestinales 3.89% vs 3.67%, entre otros con menor frecuencia.

6. En cuanto a los resultados desagregados según índice de masa corporal <30 , ≥ 30 - <35 , ≥ 35 - <40 y ≥ 40 kg/m², el interesado presenta datos de los estudios STEP 1 a 3, que evidencian una respuesta consistente en los diferentes cambios de IMC a favor de semaglutida frente a placebo a igual que la diferencia en el peso corporal.

7. Con respecto a la indicación, el interesado propone la siguiente redacción: “Wegovy® está indicado como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos que no han logrado un descenso significativo de peso con tratamiento no farmacológico supervisado con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- ≥ 30 kg/m² (obesidad), o
- ≥ 27 kg/m² a <30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso.”

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

8. Por último, aclara que Novo Nordisk Colombia S.A.S., con domicilio en Bogotá, Colombia, no tiene otros productos con el principio activo semaglutida. La titularidad de los registros sanitarios vigentes que incluyen el principio activo semaglutida es de Novo Nordisk A/S, con domicilio en Dinamarca.

Con base en la información allegada y análisis de los resultados, la Sala considera que el balance beneficio/riesgo es aceptable y recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada ml de solución contiene 0,68 mg de semaglutida.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Wegovy® está indicado como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos que no han logrado un descenso significativo de peso con tratamiento no farmacológico supervisado con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad), o
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Efectos gastrointestinales

El uso de agonistas del receptor del GLP-1 puede asociarse a reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo que en casos raros puede provocar un deterioro de la función renal. Se debe advertir a los pacientes sobre el posible riesgo de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de una pancreatitis, se debe interrumpir la administración de Wegovy®; si se confirma, no se debe reiniciar la administración Wegovy®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones en las enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Poblaciones no estudiadas

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha investigado la seguridad y la eficacia de Wegovy en pacientes:

- **tratados con otros productos para el control de peso,**
- **con diabetes tipo 1,**
- **con insuficiencia renal grave,**
- **con insuficiencia hepática grave,**
- **con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés).**

No se recomienda el uso en estos pacientes.

Existe una experiencia limitada con Wegovy en pacientes:

- **de 75 años o más,**
- **con insuficiencia hepática leve o moderada,**
- **con enfermedad inflamatoria intestinal,**
- **con gastroparesia diabética.**

Usar con precaución en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

Wegovy® no influye o se presenta de modo insignificante sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria. Sin embargo, se pueden presentar mareos principalmente durante el período de aumento gradual de la dosis. Si se sufren mareos, se debe conducir u operar maquinaria con precaución.

Pacientes con diabetes tipo 2

Wegovy® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2

Se sabe que la insulina y la sulfonilurea causan hipoglucemia. Es posible que los pacientes tratados con Wegovy® en combinación con una sulfonilurea o con insulina tengan un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede reducirse disminuyendo la dosis de la sulfonilurea o de la insulina al iniciar el tratamiento con los agonistas del receptor del GLP-1.

No se ha evaluado la adición de Wegovy® en pacientes tratados con insulina.

Retinopatía diabética en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2

La mejoría rápida del control glucémico se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe controlar a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar el empeoramiento y se los debe tratar de acuerdo con las guías clínicas locales.

Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2.

Cuando se usa Wegovy® en combinación con sulfonilureas o insulina, se debe recomendar a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen vehículos u operan máquinas

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En 4 estudios de fase 3a, 2.650 pacientes fueron expuestos a Wegovy®. La duración de los estudios fue de 68 semanas. De forma similar a otros agonistas del receptor del GLP-1, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, diarrea, estreñimiento y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

La tabla 2 enumera las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos de fase 3a. Las frecuencias se basan en un conjunto de estudios de fase 3a.

Las reacciones adversas asociadas a Wegovy® se indican por órgano o sistema corporal y frecuencia. Las categorías de frecuencia 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 $< 1/10.000$).

Tabla 2 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3^a

Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos del sistema inmunitario				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 ^a		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^b	Mareos ^b		
Trastornos oculares		Retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2 ^a		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca ^{a,c}	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos ^{a,b} Diarrea ^{a,b} Estreñimiento ^{a,b} Náuseas ^{a,b} Dolor abdominal ^{b,c}	Gastritis ^{b,c} Enfermedad de reflujo gastroesofágico ^b Dispepsia ^b Eructos ^b Flatulencia ^b Distensión abdominal ^b	Pancreatitis aguda ^a	

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis ^a		
Trastornos de la piel y subcutáneos:		Caída del cabello ^a		
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Fatiga ^{b,c}	Reacciones en la zona de la inyección ^c		
Investigaciones			Aumento de la amilasa ^c Aumento de la lipasa ^c	

a) Consulte la descripción de reacciones adversas seleccionadas a continuación

b) Se observa principalmente en el período de aumento gradual de la dosis

c) Términos preferidos agrupados

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas gastrointestinales

Los eventos se notificaron con mayor frecuencia durante el aumento gradual de la dosis. Durante 68 semanas, se produjeron náuseas en un 43,9 % de los pacientes cuando recibieron tratamiento con Wegovy® (16,1 % para el placebo), diarrea en un 29,7 % (15,9 % para el placebo) y vómitos en un 24,5 % (6,3 % para el placebo). La mayoría de los eventos fueron de intensidad leve a moderada y de corta duración. Se produjo estreñimiento en el 24,2 % de los pacientes tratados con Wegovy® rara y de mayor duración.

Los eventos gastrointestinales provocaron la suspensión del tratamiento en el 4,3 % de los pacientes.

Pancreatitis aguda

La frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación informada en estudios clínicos de fase 3a fue del 0,2 % para Wegovy® y del <0,1 % para el placebo, respectivamente.

En select, el estudio de resultados cardiovasculares, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada mediante adjudicación fue del 0,2% para WEGOVY y del 0,3% para el placebo.

Enfermedad aguda de cálculos biliares/colelitiasis

Se notificó colelitiasis en el 1,6 % y condujo a colecistitis en el 0,6 % de los pacientes tratados con Wegovy®.

Pérdida de cabello

Se notificó caída de cabello en el 2,5 % de los pacientes tratados con Wegovy® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con el placebo. Los eventos fueron principalmente de intensidad leve, y la mayoría de los pacientes se recuperaron mientras seguían con el

tratamiento. Se notificó caída del cabello con más frecuencia en pacientes con una mayor pérdida de peso (≥ 20 %).

Aumento de la frecuencia cardíaca

En los estudios de fase 3a, se observó un aumento de la media de 3 latidos por minuto (lpm), a partir de una media inicial de 72 lpm en pacientes tratados con Wegovy®.

Las proporciones de pacientes con un aumento máximo desde el valor inicial ≥ 20 LPM/MIN en cualquier momento durante el período de tratamiento fueron 26,0 % en el grupo de semaglutida 2,4 mg administrada por vía subcutánea frente al 15,6 % en el grupo de placebo.

Inmunogenicidad

De manera congruente con las propiedades potencialmente inmunogénicas de medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos luego del tratamiento con semaglutida. La proporción de pacientes con resultados positivos de anticuerpos contra semaglutida en todos los puntos cronológicos posteriores a la al inicio del estudio fue baja (2,9 %), y ningún paciente tuvo anticuerpos neutralizantes de semaglutida ni anticuerpos antisemaglutida con efecto neutralizante del GLP-1 endógeno al final del estudio.

Pacientes con diabetes tipo 2

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2

En STEP 2, se observó hipoglucemia clínicamente significativa en el 6,2 % (0,1 eventos/paciente- año) de los sujetos tratados con Wegovy®, en comparación con el 2,5 % (0,03 eventos/paciente- año) de los sujetos tratados con el placebo. Un episodio (0,2 % de los sujetos, 0,002 eventos/paciente-año) se notificó como grave. El riesgo de hipoglucemia aumentó cuando Wegovy® se utilizó con una sulfonilurea.

Retinopatía diabética en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2

En STEP 2 se observaron pocos episodios de retinopatía diabética (4,0 % frente a 2,7 % de los pacientes tratados con Wegovy® frente al placebo, respectivamente).

En step 2 se reportaron episodios de retinopatía diabética en el 6,9% de los pacientes tratados con WEGOVY® (semaglutida 2,4 mg), en 6,2% de los pacientes tratados con semaglutida 1 mg por vía subcutánea, y en 4,2% de los pacientes tratados con placebo. la mayoría de los eventos fueron reportados como retinopatía diabética (4,0%, 2,7% y 2,7%, respectivamente) y retinopatía no proliferativa (0,7%, 0% y 0%, respectivamente).

Estudio de resultados cardiovasculares

En select con una población de edad avanzada y alto riesgo cardiovascular, el perfil de reacciones adversas fue similar al observado en los ensayos de fase 3^a (descritos en la sección “resultados cardiovasculares”).

Interacciones

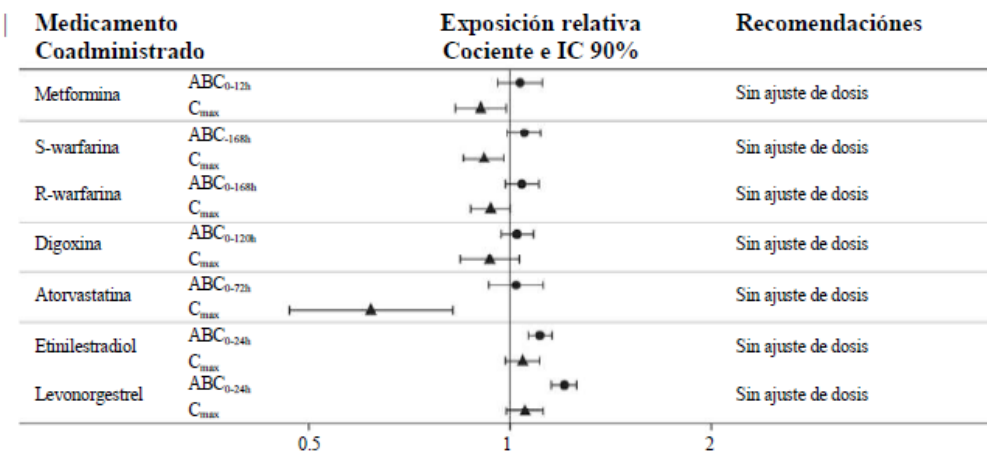
Estudios in vitro han demostrado que semaglutida tiene un potencial muy bajo para inhibir o inducir las enzimas del CYP y para inhibir los transportadores de fármacos.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Al igual que con otros agonistas del receptor del GLP-1, semaglutida puede retrasar el vaciado gástrico y tendría la capacidad de influir en la absorción de medicamentos orales administradas de forma concomitante.

No se observó ningún efecto clínicamente relevante en la tasa de vaciamiento gástrico con 2,4 mg de semaglutida. En estudios de farmacología clínica en los que se evaluó el efecto de 1,0 mg de semaglutida sobre la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante en estado estacionario, no se observaron interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con semaglutida (Figura 1) en función de los medicamentos evaluados. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante con semaglutida.

Figura 1 (Diagrama de Forest) - Impacto de semaglutida en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente.



Exposición relativa en términos de ABC y C_{max} para cada medicamento cuando se administra con semaglutida en comparación con la administración sin semaglutida. Metformina y el fármaco anticonceptivo oral (etinilestradiol/levonorgestrel) se evaluaron en estado estacionario. Se evaluaron warfarina (S-warfarina/R-warfarina), digoxina y atorvastatina después de una dosis única. Abreviaturas: ABC: área bajo la curva. C_{max}: concentración máxima. IC: intervalo de confianza

WPM: NN9536_Semaglutida_O_CCDS_Diagrama de Bosque_PK_UNNJ_2020-09-22

Anticonceptivos orales

No se prevé que semaglutida disminuya la efectividad de los anticonceptivos orales, ya que ésta no modificó en grado clínicamente relevante la exposición general al etinilestradiol y al levonorgestrel cuando un medicamento anticonceptivo combinado (0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel) se administró de forma concomitante con semaglutida. No se vio afectada la exposición al etinilestradiol; se observó un aumento del 20 % en la exposición al levonorgestrel en estado estacionario. La C_{max} no se vio afectada por ninguno de los compuestos.

Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición general a la atorvastatina tras la administración de dosis únicas de atorvastatina (40 mg). La C_{max} de atorvastatina disminuyó en un 38 %. Esto no se consideró clínicamente relevante.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{máx}$ de digoxina, tras la administración de una dosis única de digoxina (0,5 mg).

Metformina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{máx}$ de metformina tras la administración de dosis de 500 mg dos veces al día durante 3,5 días.

Warfarina

Semaglutida no cambió la exposición general o la $C_{máx}$ de R- y S-warfarina después de una dosis única de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de warfarina, según lo medido por el cociente internacional normalizado, no se vieron afectados de manera clínicamente relevante.

Sobredosis

La sobredosis con semaglutida puede asociarse a trastornos gastrointestinales que podrían provocar deshidratación. En caso de sobredosis, se debe observar al paciente para detectar signos clínicos y se debe iniciar el tratamiento complementario adecuado.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección de información de seguridad preclínica). Se dispone de pocos datos sobre el uso de semaglutida en mujeres embarazadas. Por lo tanto, semaglutida no se debe usar durante el embarazo. Se recomienda que las mujeres con el potencial de concebir usen métodos anticonceptivos cuando reciban tratamiento con semaglutida. Si una paciente desea quedar embarazada, o en caso de un embarazo, se debe interrumpir semaglutida. Semaglutida debe interrumpirse al menos 2 meses antes de un embarazo planificado, debido a su prolongada vida media (ver sección información farmacocinética).

Madres que amamantan/lactancia

En ratas en período de lactancia, semaglutida se excretó en la leche. No es posible descartar los riesgos para el niño lactante. Semaglutida no debe usarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de semaglutida sobre la fertilidad en seres humanos. Semaglutida no afectó la fertilidad de las ratas macho. En las ratas hembra, se observó un aumento en la duración del celo y una ligera reducción del número de ovulaciones con dosis asociadas a pérdida de peso corporal materno.

Vía de administración: Subcutáneo

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Posología y método de administración

Posología

La dosis de mantenimiento de 2,4 mg una vez a la semana se alcanza comenzando con una dosis de 0,25 mg. Para reducir la probabilidad de síntomas gastrointestinales, la dosis debe aumentarse gradualmente durante un período de 16 semanas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 2,4 mg una vez a la semana (ver Tabla 1). En caso de síntomas gastrointestinales significativos, considere retrasar el aumento gradual de la dosis o reducir a la dosis previa hasta que los síntomas hayan mejorado.

Tabla 1: Programa de aumento escalonado de la dosis

Aumento escalonado de la dosis	Dosis semanal
Semanas 1 a 4	0,25 mg
Semanas 5 a 8	0,5 mg
Semanas 9 a 12	1 mg
Semanas 13 a 16	1,7 mg
Dosis de mantenimiento	2,4 mg

Poblaciones especiales

Pacientes con diabetes tipo 2:

Wegovy® no se debe utilizar en combinación con otros medicamentos agonistas del receptor del GLP-1.

Cuando se inicie el tratamiento con Wegovy®, se debe considerar reducir la dosis de insulina o de secretagogos de la insulina (como sulfonilureas), administrados en forma concomitante, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No es necesario un ajuste de dosis en función la edad.

Género

No es necesario un ajuste de dosis en función del género.

Raza y origen étnico

No es necesario un ajuste de dosis en función de la raza y el origen étnico.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal grave es escasa. No se recomienda el uso de semaglutida en pacientes con enfermedad renal terminal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave es escasa. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Wegovy® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Ajuste a: La seguridad y eficacia de WEGOVY® no ha sido estudiada en niños menores de 12 años.

No se recomienda el uso de WEGOVY® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Omisión de dosis

Si se omite una dosis, esta se debe administrar lo antes posible y dentro de los 5 días después de la dosis omitida. Si han pasado más de 5 días, debe saltarse la dosis omitida, y la dosis siguiente debe administrarse el día programado habitualmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar su esquema de administración habitual una vez a la semana. Si se omiten más dosis, se debe considerar reducir la dosis inicial para el reinicio.

Método de administración

Wegovy® se administra una vez a la semana, en cualquier hora del día, con o sin comidas.

Wegovy® se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Se puede cambiar el lugar de inyección sin ajustar la dosis. Wegovy® no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de, al menos, 3 días (72 horas). Después de seleccionar un nuevo día de administración de la dosis, se debe continuar con la administración de la dosis una vez a la semana.

Para más información relacionada con la administración, ver la sección almacenamiento. Se debe indicar a los pacientes que lean atentamente las instrucciones de uso incluidas en el inserto antes de la administración de Wegovy®.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, uso institucional

INFORMACION PARA INSERTO

Precauciones y advertencias

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Wegovy.

No se recomienda el uso de Wegovy si:

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- utiliza otros productos para perder peso,
- tiene diabetes tipo 1,
- tiene la función de los riñones gravemente reducida,
- tiene la función del hígado gravemente reducida,
- tiene insuficiencia cardíaca grave,
- tiene una enfermedad ocular diabética (retinopatía).

Hay poca experiencia con Wegovy en pacientes:

- de 75 años o más,
- con problemas en el hígado,
- con problemas en el estómago o intestino graves que provoquen un retraso en el vaciado del estómago (llamado gastroparesia) o si tiene alguna enfermedad inflamatoria intestinal.

Consulte a su médico si se encuentra en alguno de los casos anteriores.

Norma farmacológica:8.2.5.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A10BJ06	SEMAGLUTIDA	SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN	0,25 mg/dosis (0.68 mg/mL) en pluma precargada

Adicionalmente, la Sala recomienda 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 5,1 del producto Wegovi (semaglutida) se considera que:

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

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.3.3.3. WEGOVY® 0,5 MG/DOSIS Y 1.0 MG/DOSIS (1.34 MG/ML)

Expediente : 20231203
Radicado : 20221127931 / 20241023999
Fecha : 02/02/2024
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición: Cada ml de solución contiene 1,34 mg de semaglutida.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Wegovy® está indicado como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos que no han logrado un descenso significativo de peso con tratamiento no farmacológico supervisado con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad), o
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.2023012611 emitido mediante Acta 04 del 2023 numeral 3.3.3.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221127931 / 20241023999 correspondiente al producto Wegovy® 0,5 mg/dosis y 1.0 mg/dosis (1.34 mg/mL), principio activo semaglutida, en respuesta al Auto No. 2023012611 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 numeral 3.3.3.2., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la nueva indicación: *“como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad), o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso”*, inserto CCDS v2 e información para prescribir CCDS v2.0 allegado mediante Radicado No. 20221122158, la Sala encuentra las siguientes respuestas:

1. El interesado ratifica y realiza aclaraciones respecto a los porcentajes de pérdida de peso en el grupo de pacientes que recibieron semaglutida 2.4 mg SC en comparación con el grupo placebo, correspondiendo la menor diferencia a favor de semaglutida de 6.21% (IC 95%: 7.28 a 5.15) en la población con diabetes tipo 2, mientras que en la población sin diabetes la diferencia fue de 14.75% (IC 95%: 16 a 13.5), en ambos casos anota que las diferencias son estadísticas y clínicamente significativas.
2. Con respecto a la calidad de vida aclara, que el programa de estudios clínicos STEP incluyó las valoraciones *“Encuesta de Salud genérica SF-36v2 (versión “aguda”) (SF-36) para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud y la encuesta específica de*

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

obesidad e IWQOL-Lite-CT para evaluar el funcionamiento y la calidad de vida relacionados con el peso, medidos a la semana 68”, con resultados que fueron favorables a semaglutida en comparación con placebo. La encuesta IWQOL-Lite-CT en los estudios STEP 1 y 2, las diferencias frente a placebo fueron 9.4% y 4.8%, ambas estadísticamente significativas. En el estudio STEP 3 no se confirmó superioridad de semaglutida 2.4 mg frente a placebo para el dominio de funcionamiento con el instrumento SF-36, dado que la puntuación mejoró tanto en el grupo del medicamento como en el grupo placebo, ausencia de diferencia atribuida al acompañamiento de todos los participantes al programa dietético y cambios en el estilo de vida con folleto temático (Programa IBT).

3. Con relación a los posibles eventos adversos de riesgo de incremento de tumores como carcinoma medular de tiroides y cáncer de páncreas, menciona que en el estudio clínico fase 3 A STEP no se encontró un mayor riesgo de padecer cáncer en pacientes tratados con semaglutida 2,4 mg frente a placebo; sin embargo, en el plan de gestión de riesgos incluye dichos riesgos potenciales.

4. El interesado reconoce que, con base en el estudio SUSTAIN-6 y otros estudios anexos, el efecto del tratamiento con semaglutida subcutánea 2,4 mg no persiste después de suspender el tratamiento, y que los datos indican que es probable que se requiera semaglutida subcutánea 2,4 mg a largo plazo para mantener la pérdida de peso como se menciona en la indicación.

5. Como información adicional, presenta:

Estudio STEP 5 (estudio 4378) el cual evaluó el “Efecto y seguridad a los dos años de semaglutida 2,4 mg una vez a la semana en sujetos con sobrepeso u obesidad”, diseño doble ciego, comparado con placebo, aleatorizado, dentro de los principales criterios de inclusión fueron pacientes con edad superior o igual a 18 años en el momento de firmar el consentimiento informado con índice de masa corporal (IMC) superior o igual a 30 kg/m² o superior o igual a 27 kg/m² con presencia de al menos una de las siguientes comorbilidades relacionadas con el peso (tratada o no): hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular y antecedentes de al menos un esfuerzo dietético auto declarado sin éxito para perder peso corporal. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir un grupo semaglutida 2.4 mg SC durante 104 semanas con escalamiento de dosis semanal desde 0.25 mg hasta 2.4 mg (n=152), comparado con grupo placebo (n=152). El tratamiento fue discontinuado en el 6.6% de pacientes con semaglutida vs 4.6% del grupo placebo. El objetivo primario de pérdida de peso corporal desde la línea basal a la semana 104 tuvo una diferencia de 12.55% a favor de semaglutida (IC 95%: 15.33 a 9.77; p<0.0001). La pérdida de peso $\geq$ 5% del peso fue favorable a semaglutida frente a placebo con 74.72% vs 37.35%, diferencia estimada de 37.37% (IC 95%: 26.33 a 48.41 p<0.001). La pérdida de peso $\geq$ 10% del peso fue favorable a semaglutida 59.24% vs placebo 16.82%, diferencia estimada de 42.41% (IC 95%: 31.83 a 52.99; p<0.0001). La pérdida de peso $\geq$ 15% del peso fue favorable a semaglutida 49.73% vs placebo 9.16%, diferencia estimada 40.57% (IC 95%: 30.75 a 50.39; p<0.0001). La pérdida de peso $\geq$ 20% del peso fue favorable a semaglutida 34.46% vs placebo 3.96%, diferencia estimada 30.51% (IC 95%: 21.68 a 39.34; p<0.0001). El cambio en la circunferencia de la cintura tuvo disminución de 9.17 cms a favor de semaglutida frente a placebo (IC 95%: 12.17 a 6.17; p<0.0001). La diferencia en la disminución de presión arterial sistólica desde la línea de base fue de 4.15 mmHg a favor de semaglutida en comparación con placebo (IC 95%: 7.32 a 0.98; p=0,01). El cuestionario de control de alimentación (CoEQ) tuvo respuestas favorables para el control del deseo de comer (*craving*) o deseo a los sabores,

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

para el ánimo positivo con resultados numéricamente favorables sin un claro efecto por el deseo de comer dulces.

Estudio STEP 8 (NCT 04074161 / NN9536-4576), evaluó el “efecto y seguridad de semaglutida subcutánea 2,4 mg una vez a la semana en comparación con liraglutida 3,0 mg una vez al día en el control del peso en sujetos con sobrepeso u obesidad”, doble ciego, con comparador activo y placebo, los pacientes fueron aleatorizados en brazo semaglutida 2.4 mg SC semanal por 68 semanas (n=126 brazo liraglutida 3 mg SC diario por 68 semanas (n=127), brazo placebo semaglutida y brazo placebo liraglutida, en total placebo n=85. Todos los desenlaces fueron evaluados a la semana 68. El objetivo primario de pérdida de peso corporal desde la línea base tuvo una diferencia de 9.38% a favor de semaglutida sobre liraglutida (IC 95%: 11.97 a 6.80; p<0.0001). La pérdida de peso $\geq$ 10% fue favorable para semaglutida 69.44% vs liraglutida 27.17%, diferencia estimada 42.26% (IC 95%: 30.06 a 53.85; p=0.0001). La pérdida de peso $\geq$ 15% fue favorable para semaglutida 53.97% vs liraglutida 6.79%, diferencia estimada 40.599 (IC 95%: 29.71 a 51.47; p=0.0001). La pérdida de peso $\geq$ 20% para semaglutida 37.37% vs liraglutida 7.03%, diferencia estimada de 30.35% (IC 95%: 20.27 a 40.42; p=0.0001). Otros desenlaces secundarios con respuesta favorable a semaglutida frente a liraglutida fueron la disminución en la circunferencia de la cintura (13.6 cm vs 6.8 cm), disminución en kg de peso (15.78 kg vs 6.85 kg), disminución de la presión arterial sistólica (7 mmHg vs 4 mmHg), disminución de la presión arterial diastólica (5 mmHg vs 1 mmHg). Se presentaron incrementos del colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos en los tres brazos de tratamiento. Estudio de extensión STEP 1 (estudio 4373 ext), evaluó la eficacia y seguridad de semaglutida 2.4 mg SC semanal en sujetos con sobrepeso y obesidad, con diseño aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo. La primera parte del estudio fue de 68 semanas; la extensión fue de 52 semanas sin intervención estructurada sobre el estilo de vida y sólo cuatro visitas clínicas, realizadas en un subconjunto de sujetos que habían completado la fase principal con la dosis de mantenimiento de 2,4 mg de semaglutida (n=228) o placebo (n=99). El periodo de seguimiento de 7 semanas tras el ensayo principal contó como las primeras 7 semanas de la fase de extensión. Los resultados evidenciaron una recuperación del 14.8% (12 kg) del peso corporal desde la semana 68 hasta la semana 120 en el grupo semaglutida vs 2.1% (2 kg) en el grupo placebo, pero al comparar con el valor basal, la pérdida de peso para el grupo semaglutida fue del 5.6% vs 0.1% para placebo.

Estudio clínico SELECT (NCT03574597), evaluó los “efectos de semaglutida en desenlaces cardiovasculares en personas con sobrepeso u obesidad” durante 2.5 a 5 años, con diseño doble ciego, controlado con placebo, los principales criterios de inclusión fueron pacientes $\geq$ 45 años, IMC $\geq$ 27 Kg/m², con enfermedad cardiovascular establecida con al menos uno de los siguientes episodios (infarto agudo de miocardio (IAM) previo, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o hemorrágico, enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática, o con antecedente de revascularización arterial periférica o amputación debido a enfermedad arteriosclerótica. El estudio incluyó 17.604 sujetos con enfermedad cardiovascular establecida, 67.6% con IMA previo, 17.8% con ACV previo, 4.4% con EAP y 8.2% con más de 2 condiciones cardiovasculares. La mediana de seguimiento fue de 41.8 meses. En el grupo de semaglutida 2.4 mg participaron 8803 pacientes vs placebo 8801. Como objetivo principal el desenlace compuesto (MACE: muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACV no fatal) la HR estimada fue 0.80 (IC 95%: 0.72 a 0.90; p<0.0001 a favor de

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

semaglutida. Fueron evaluados otros desenlaces como los renales y metabólicos con aparentes respuestas favorables. Con respecto a seguridad en pacientes con enfermedad cardiovascular y aún mayores de 75 años fueron consistentes con los eventos adversos observados en los ensayos fase 3; los eventos adversos de semaglutida comparados con placebo fueron 11.45% vs 13.45%, infecciones e infestaciones 7.09% vs 8.39%, trastornos del sistema nervioso central 5.04% vs 5.64%, neoplasias benignas, malignas o sospechosas 4.60% vs 4.57%, trastornos gastrointestinales 3.89% vs 3.67%, entre otros con menor frecuencia.

6. En cuanto a los resultados desagregados según índice de masa corporal <30 , ≥ 30 - <35 , ≥ 35 - <40 y ≥ 40 kg/m^2 , el interesado presenta datos de los estudios STEP 1 a 3, que evidencian una respuesta consistente en los diferentes cambios de IMC a favor de semaglutida frente a placebo a igual que la diferencia en el peso corporal.

7. Con respecto a la indicación, el interesado propone la siguiente redacción: “Wegovy® está indicado como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos que no han logrado un descenso significativo de peso con tratamiento no farmacológico supervisado con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- ≥ 30 kg/m^2 (obesidad), o
- ≥ 27 kg/m^2 a <30 kg/m^2 (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso.”

8. Por último, aclara que Novo Nordisk Colombia S.A.S., con domicilio en Bogotá, Colombia, no tiene otros productos con el principio activo semaglutida. La titularidad de los registros sanitarios vigentes que incluyen el principio activo semaglutida es de Novo Nordisk A/S, con domicilio en Dinamarca.

Con base en la información allegada y análisis de los resultados, la Sala considera que el balance beneficio/riesgo es aceptable y recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada ml de solución contiene 1,34 mg de semaglutida.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Wegovy® está indicado como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos que no han logrado un descenso significativo de peso con tratamiento no farmacológico supervisado con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- ≥ 30 kg/m^2 (obesidad), o
- ≥ 27 kg/m^2 a <30 kg/m^2 (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Precauciones y advertencias:

Efectos gastrointestinales

El uso de agonistas del receptor del GLP-1 puede asociarse a reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo que en casos raros puede provocar un deterioro de la función renal. Se debe advertir a los pacientes sobre el posible riesgo de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de una pancreatitis, se debe interrumpir la administración de Wegovy®; si se confirma, no se debe reiniciar la administración Wegovy®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones en las enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Poblaciones no estudiadas

No se ha investigado la seguridad y la eficacia de Wegovy en pacientes:

- tratados con otros productos para el control de peso,
- con diabetes tipo 1,
- con insuficiencia renal grave,
- con insuficiencia hepática grave,
- con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés).

No se recomienda el uso en estos pacientes.

Existe una experiencia limitada con Wegovy en pacientes:

- de 75 años o más,
- con insuficiencia hepática leve o moderada,
- con enfermedad inflamatoria intestinal,
- con gastroparesia diabética.

Usar con precaución en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

Wegovy® no influye o se presenta de modo insignificante sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria. Sin embargo, se pueden presentar mareos principalmente durante el período de aumento gradual de la dosis. Si se sufren mareos, se debe conducir u operar maquinaria con precaución.

Pacientes con diabetes tipo 2

Wegovy® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se sabe que la insulina y la sulfonilurea causan hipoglucemia. Es posible que los pacientes tratados con Wegovy® en combinación con una sulfonilurea o con insulina tengan un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede reducirse disminuyendo la dosis de la sulfonilurea o de la insulina al iniciar el tratamiento con los agonistas del receptor del GLP-1.

No se ha evaluado la adición de Wegovy® en pacientes tratados con insulina.

Retinopatía diabética en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2

La mejoría rápida del control glucémico se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe controlar a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar el empeoramiento y se los debe tratar de acuerdo con las guías clínicas locales.

Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2.

Cuando se usa Wegovy® en combinación con sulfonilureas o insulina, se debe recomendar a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen vehículos u operan máquinas

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En 4 estudios de fase 3a, 2.650 pacientes fueron expuestos a Wegovy®. La duración de los estudios fue de 68 semanas. De forma similar a otros agonistas del receptor del GLP-1, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, diarrea, estreñimiento y vómitos con Wegovy® para inyección.

Tabla de reacciones adversas

La tabla 2 enumera las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos de fase 3a. Las frecuencias se basan en un conjunto de estudios de fase 3a.

Las reacciones adversas asociadas a Wegovy® se indican por órgano o sistema corporal y frecuencia. Las categorías de frecuencia 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 ($< 1/10.000$).

Tabla 2 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3^a

Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos del sistema inmunitario				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 ^a		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^b	Mareos ^b		
Trastornos oculares		Retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2 ^a		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca ^{a,c}	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos ^{a,b} Diarrea ^{a,b} Estreñimiento ^{a,b} Náuseas ^{a,b} Dolor abdominal ^{b,c}	Gastritis ^{b,c} Enfermedad de reflujo gastroesofágico ^b Dispepsia ^b Eructos ^b Flatulencia ^b Distensión abdominal ^b	Pancreatitis aguda ^a	
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis ^a		
Trastornos de la piel y subcutáneos:		Caída del cabello ^a		
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Fatiga ^{b,c}	Reacciones en la zona de la inyección ^c		
Investigaciones			Aumento de la amilasa ^c Aumento de la lipasa ^c	

a) Consulte la descripción de reacciones adversas seleccionadas a continuación

b) Se observa principalmente en el periodo de aumento gradual de la dosis

c) Términos preferidos agrupados

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas gastrointestinales

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los eventos se notificaron con mayor frecuencia durante el aumento gradual de la dosis. Durante 68 semanas, se produjeron náuseas en un 43,9 % de los pacientes cuando recibieron tratamiento con Wegovy® (16,1 % para el placebo), diarrea en un 29,7 % (15,9 % para el placebo) y vómitos en un 24,5 % (6,3 % para el placebo). La mayoría de los eventos fueron de intensidad leve a moderada y de corta duración. Se produjo estreñimiento en el 24,2 % de los pacientes tratados con Wegovy® rada y de mayor duración.

Los eventos gastrointestinales provocaron la suspensión del tratamiento en el 4,3 % de los pacientes durante los estudios de fase 3a con Wegovy®.

Pancreatitis aguda

La frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación informada en estudios clínicos de fase 3a fue del 0,2 % para Wegovy® y del <0,1 % para el placebo, respectivamente.

En select, el estudio de resultados cardiovasculares, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada mediante adjudicación fue del 0,2% para Wegovy® y del 0,3% para el placebo.

Enfermedad aguda de cálculos biliares/colelitiasis

Se notificó colelitiasis en el 1,6 % y condujo a colecistitis en el 0,6 % de los pacientes tratados con Wegovy®.

Pérdida de cabello

Se notificó caída de cabello en el 2,5 % de los pacientes tratados con Wegovy® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con el placebo. Los eventos fueron principalmente de intensidad leve, y la mayoría de los pacientes se recuperaron mientras seguían con el tratamiento. Se notificó caída del cabello con más frecuencia en pacientes con una mayor pérdida de peso (≥ 20 %).

Aumento de la frecuencia cardíaca

En los estudios de fase 3a, se observó un aumento de la media de 3 latidos por minuto (lpm), a partir de una media inicial de 72 lpm en pacientes tratados con Wegovy®.

Las proporciones de pacientes con un aumento máximo desde el valor inicial ≥ 20 LPM/MIN En cualquier momento durante el período de tratamiento fueron 26,0 % en el grupo de semaglutida 2,4 mg administrada por vía subcutánea frente al 15,6 % en el grupo de placebo.

Inmunogenicidad

De manera congruente con las propiedades potencialmente inmunogénicas de medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos luego del tratamiento con semaglutida. La proporción de pacientes con resultados positivos de anticuerpos contra semaglutida en todos los puntos cronológicos posteriores a la al inicio del estudio fue baja (2,9 %), y ningún paciente tuvo anticuerpos neutralizantes de semaglutida ni anticuerpos antisemaglutida con efecto neutralizante del GLP-1 endógeno al final del estudio.

Pacientes con diabetes tipo 2

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2

En STEP 2, se observó hipoglucemia clínicamente significativa en el 6,2 % (0,1 eventos/paciente- año) de los sujetos tratados con Wegovy®, en comparación con el 2,5 % (0,03 eventos/paciente- año) de los sujetos tratados con el placebo. Un episodio (0,2 % de los sujetos, 0,002 eventos/paciente-año) se notificó como grave. El riesgo de hipoglucemia aumentó cuando Wegovy® se utilizó con una sulfonilurea.

Retinopatía diabética en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2

En step 2 se reportaron episodios de retinopatía diabética en el 6,9% de los pacientes tratados con WEGOVY® (semaglutida 2,4 mg), en 6,2% de los pacientes tratados con semaglutida 1 mg por vía subcutánea, y en 4,2% de los pacientes tratados con placebo. la mayoría de los eventos fueron reportados como retinopatía diabética (4,0%, 2,7% y 2,7%, respectivamente) y retinopatía no proliferativa (0,7%, 0% y 0%, respectivamente).

Estudio de resultados cardiovasculares

en select con una población de edad avanzada y alto riesgo cardiovascular, el perfil de reacciones adversas fue similar al observado en los ensayos de fase 3ª (descritos en la sección “resultados cardiovasculares”).

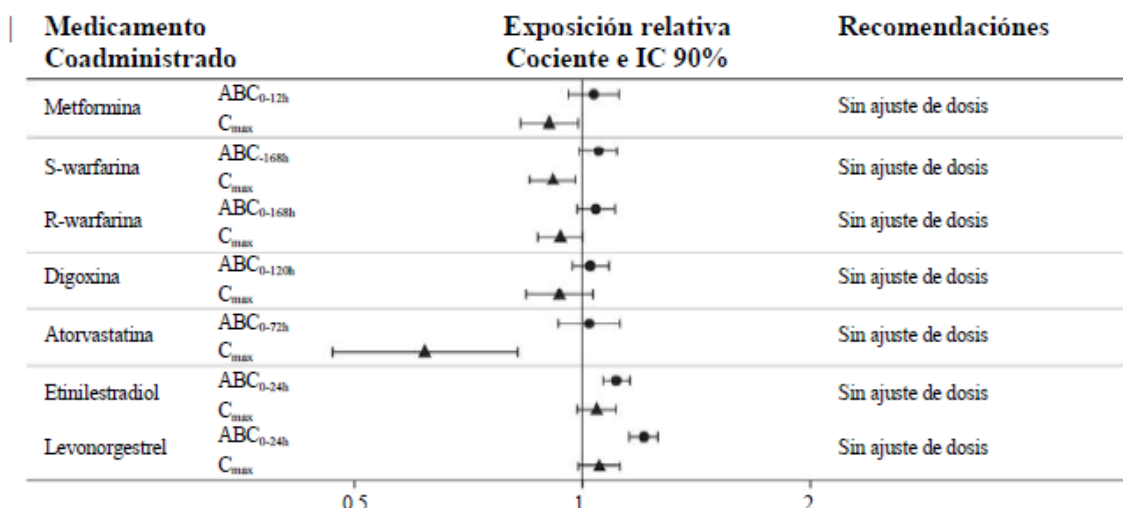
Interacciones

Estudios in vitro han demostrado que semaglutida tiene un potencial muy bajo para inhibir o inducir las enzimas del CYP y para inhibir los transportadores de fármacos.

Al igual que con otros agonistas del receptor del GLP-1, semaglutida puede retrasar el vaciado gástrico y tendría la capacidad de influir en la absorción de medicamentos orales administradas de forma concomitante.

No se observó ningún efecto clínicamente relevante en la tasa de vaciamiento gástrico con 2,4 mg de semaglutida. En estudios de farmacología clínica en los que se evaluó el efecto de 1,0 mg de semaglutida sobre la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante en estado estacionario, no se observaron interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con semaglutida (Figura 1) en función de los medicamentos evaluados. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante con semaglutida.

Figura 1 (Diagrama de Forest) - Impacto de semaglutida en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente.



Exposición relativa en términos de ABC y C_{max} para cada medicamento cuando se administra con semaglutida en comparación con la administración sin semaglutida. Metformina y el fármaco anticonceptivo oral (etinilestradiol/levonorgestrel) se evaluaron en estado estacionario. Se evaluaron warfarina (S-warfarina/R-warfarina), digoxina y atorvastatina después de una dosis única. Abreviaturas: ABC: área bajo la curva. C_{max}: concentración máxima. IC: intervalo de confianza

WPM: NN9536_Semaglutida_O_CCDS_Diagrama de Bosque_PK_UNNJ_2020-09-22

Anticonceptivos orales

No se prevé que semaglutida disminuya la efectividad de los anticonceptivos orales, ya que ésta no modificó en grado clínicamente relevante la exposición general al etinilestradiol y al levonorgestrel cuando un medicamento anticonceptivo combinado (0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel) se administró de forma concomitante con semaglutida. No se vio afectada la exposición al etinilestradiol; se observó un aumento del 20 % en la exposición al levonorgestrel en estado estacionario. La C_{max} no se vio afectada por ninguno de los compuestos.

Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición general a la atorvastatina tras la administración de dosis únicas de atorvastatina (40 mg). La C_{max} de atorvastatina disminuyó en un 38 %. Esto no se consideró clínicamente relevante.

Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general o la C_{max} de digoxina, tras la administración de una dosis única de digoxina (0,5 mg).

Metformina

Semaglutida no modificó la exposición general o la C_{max} de metformina tras la administración de dosis de 500 mg dos veces al día durante 3,5 días.

Warfarina

Semaglutida no cambió la exposición general o la C_{max} de R- y S-warfarina después de una dosis única de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de warfarina, según

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

lo medido por el cociente internacional normalizado, no se vieron afectados de manera clínicamente relevante.

Sobredosis

la sobredosis con semaglutida puede asociarse a trastornos gastrointestinales que podrían provocar deshidratación. en caso de sobredosis, se debe observar al paciente para detectar signos clínicos y se debe iniciar el tratamiento complementario adecuado.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección de información de seguridad preclínica). se dispone de pocos datos sobre el uso de semaglutida en mujeres embarazadas. por lo tanto, semaglutida no se debe usar durante el embarazo. se recomienda que las mujeres con el potencial de concebir usen métodos anticonceptivos cuando reciban tratamiento con semaglutida. si una paciente desea quedar embarazada, o en caso de un embarazo, se debe interrumpir semaglutida. Semaglutida debe interrumpirse al menos 2 meses antes de un embarazo planificado, debido a su prolongada vida media (ver sección información farmacocinética).

Madres que amamantan/lactancia

En ratas en período de lactancia, semaglutida se excretó en la leche. no es posible descartar los riesgos para el niño lactante. semaglutida no debe usarse durante la lactancia.

Fertilidad

se desconoce el efecto de semaglutida sobre la fertilidad en seres humanos. semaglutida no afectó la fertilidad de las ratas macho. en las ratas hembra, se observó un aumento en la duración del celo y una ligera reducción del número de ovulaciones con dosis asociadas a pérdida de peso corporal materno.

Vía de administración: Subcutáneo

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración:

Posología

La dosis de mantenimiento de 2,4 mg una vez a la semana se alcanza comenzando con una dosis de 0,25 mg. Para reducir la probabilidad de síntomas gastrointestinales, la dosis debe aumentarse gradualmente durante un período de 16 semanas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 2,4 mg una vez a la semana (ver Tabla 1). En caso de síntomas gastrointestinales significativos, considere retrasar el aumento gradual de la dosis o reducir a la dosis previa hasta que los síntomas hayan mejorado.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 1: Programa de aumento escalonado de la dosis

Aumento escalonado de la dosis	Dosis semanal
Semanas 1 a 4	0,25 mg
Semanas 5 a 8	0,5 mg
Semanas 9 a 12	1 mg
Semanas 13 a 16	1,7 mg
Dosis de mantenimiento	2,4 mg

Poblaciones especiales

Pacientes con diabetes tipo 2:

Wegovy® no se debe utilizar en combinación con otros medicamentos agonistas del receptor del GLP-1.

Cuando se inicie el tratamiento con Wegovy®, se debe considerar reducir la dosis de insulina o de secretagogos de la insulina (como sulfonilureas), administrados en forma concomitante, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No es necesario un ajuste de dosis en función la edad.

Género

No es necesario un ajuste de dosis en función del género.

Raza y origen étnico

No es necesario un ajuste de dosis en función de la raza y el origen étnico.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal grave es escasa. No se recomienda el uso de semaglutida en pacientes con enfermedad renal terminal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave es escasa. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Wegovy® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

La seguridad y eficacia de Wegovy® no ha sido estudiada en niños menores de 12 años.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se recomienda el uso de Wegovy® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Método de administración

Wegovy® se administra una vez a la semana, en cualquier hora del día, con o sin comidas.

Wegovy® se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Se puede cambiar el lugar de inyección sin ajustar la dosis. Wegovy® no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de, al menos, 3 días (72 horas). Después de seleccionar un nuevo día de administración de la dosis, se debe continuar con la administración de la dosis una vez a la semana.

Para más información relacionada con la administración, ver la sección almacenamiento. Se debe indicar a los pacientes que lean atentamente las instrucciones de uso incluidas en el inserto antes de la administración de Wegovy®.

Omisión de dosis

Si se omite una dosis, esta se debe administrar lo antes posible y dentro de los 5 días después de la dosis omitida. Si han pasado más de 5 días, debe saltarse la dosis omitida, y la dosis siguiente debe administrarse el día programado habitualmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar su esquema de administración habitual una vez a la semana. Si se omiten más dosis, se debe considerar reducir la dosis inicial para el reinicio.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, uso institucional

INFORMACION PARA INSERTO

Precauciones y advertencias

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Wegovy.

No se recomienda el uso de Wegovy si:

- utiliza otros productos para perder peso,
- tiene diabetes tipo 1,
- tiene la función de los riñones gravemente reducida,
- tiene la función del hígado gravemente reducida,
- tiene insuficiencia cardíaca grave,
- tiene una enfermedad ocular diabética (retinopatía).

Hay poca experiencia con Wegovy en pacientes:

- de 75 años o más,
- con problemas en el hígado,

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- con problemas en el estómago o intestino graves que provoquen un retraso en el vaciado del estómago (llamado gastroparesia) o si tiene alguna enfermedad inflamatoria intestinal.

Consulte a su médico si se encuentra en alguno de los casos anteriores.

Norma farmacológica:8.2.5.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A10BJ06	SEAGLUTIDA	SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN	0,5 mg/dosis (1.34 mg/mL) en pluma precargada
A10BJ06	SEAGLUTIDA	SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN	1,0 mg/dosis (1.34 mg/mL) en pluma precargada

Adicionalmente, la Sala recomienda 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 5,1 del producto Wegovi (semaglutida) se considera que:

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

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.3.3.4. WEGOVY® 1.7 MG/DOSIS (2.27 MG/ML)

Expediente : 20231331
Radicado : 20221128961 / 20241022634
Fecha : 01/02/2024

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición: Un ml de solución contiene 2,27 mg de semaglutida.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Wegovy® está indicado como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos que no han logrado un descenso significativo de peso con tratamiento no farmacológico supervisado con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad), o
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.2024000437 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 numeral 3.3.3.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221128961 / 20241022634 correspondiente al producto Wegovy® 1.7 mg/dosis (2.27 mg/mL), principio activo semaglutida, en respuesta al Auto No. 2024000437 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 numeral 3.3.3.3., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la nueva indicación: *“como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad), o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso”*, inserto CCDS v2 e información para prescribir CCDS v2.0 allegado mediante Radicado No. 20221122158, la Sala encuentra las siguientes respuestas:

1. El interesado ratifica y realiza aclaraciones respecto a los porcentajes de pérdida de peso en el grupo de pacientes que recibieron semaglutida 2.4 mg SC en comparación con el grupo placebo, correspondiendo la menor diferencia a favor de semaglutida de 6.21% (IC 95%: 7.28 a 5.15) en la población con diabetes tipo 2, mientras que en la población sin diabetes la diferencia fue de 14.75% (IC 95%: 16 a 13.5), en ambos casos anota que las diferencias son estadísticas y clínicamente significativas.
2. Con respecto a la calidad de vida aclara, que el programa de estudios clínicos STEP incluyó las valoraciones *“Encuesta de Salud genérica SF-36v2 (versión “aguda”) (SF-36) para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud y la encuesta específica de obesidad e IWQOL-Lite-CT para evaluar el funcionamiento y la calidad de vida relacionados con el peso, medidos a la semana 68”*, con resultados que fueron favorables a semaglutida en comparación con placebo. La encuesta IWQOL-Lite-CT en los estudios STEP 1 y 2, las diferencias frente a placebo fueron 9.4% y 4.8%, ambas estadísticamente significativas. En el estudio STEP 3 no se confirmó superioridad de semaglutida 2.4 mg frente a placebo para el dominio de funcionamiento con el instrumento SF-36, dado que la puntuación mejoró

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tanto en el grupo del medicamento como en el grupo placebo, ausencia de diferencia atribuida al acompañamiento de todos los participantes al programa dietético y cambios en el estilo de vida con folleto temático (Programa IBT).

3. Con relación a los posibles eventos adversos de riesgo de incremento de tumores como carcinoma medular de tiroides y cáncer de páncreas, menciona que en el estudio clínico fase 3 A STEP no se encontró un mayor riesgo de padecer cáncer en pacientes tratados con semaglutida 2,4 mg frente a placebo; sin embargo, en el plan de gestión de riesgos incluye dichos riesgos potenciales.

4. El interesado reconoce que, con base en el estudio SUSTAIN-6 y otros estudios anexos, el efecto del tratamiento con semaglutida subcutánea 2,4 mg no persiste después de suspender el tratamiento, y que los datos indican que es probable que se requiera semaglutida subcutánea 2,4 mg a largo plazo para mantener la pérdida de peso como se menciona en la indicación.

5. Como información adicional, presenta:

Estudio STEP 5 (estudio 4378) el cual evaluó el “Efecto y seguridad a los dos años de semaglutida 2,4 mg una vez a la semana en sujetos con sobrepeso u obesidad”, diseño doble ciego, comparado con placebo, aleatorizado, dentro de los principales criterios de inclusión fueron pacientes con edad superior o igual a 18 años en el momento de firmar el consentimiento informado con índice de masa corporal (IMC) superior o igual a 30 kg/m² o superior o igual a 27 kg/m² con presencia de al menos una de las siguientes comorbilidades relacionadas con el peso (tratada o no): hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular y antecedentes de al menos un esfuerzo dietético auto declarado sin éxito para perder peso corporal. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir un grupo semaglutida 2.4 mg SC durante 104 semanas con escalamiento de dosis semanal desde 0.25 mg hasta 2.4 mg (n=152), comparado con grupo placebo (n=152). El tratamiento fue descontinuado en el 6.6% de pacientes con semaglutida vs 4.6% del grupo placebo. El objetivo primario de pérdida de peso corporal desde la línea basal a la semana 104 tuvo una diferencia de 12.55% a favor de semaglutida (IC 95%: 15.33 a 9.77; p<0.0001). La pérdida de peso $\geq$ 5% del peso fue favorable a semaglutida frente a placebo con 74.72% vs 37.35%, diferencia estimada de 37.37% (IC 95%: 26.33 a 48.41 p<0.001). La pérdida de peso $\geq$ 10% del peso fue favorable a semaglutida 59.24% vs placebo 16.82%, diferencia estimada de 42.41% (IC 95%: 31.83 a 52.99; p<0.0001). La pérdida de peso $\geq$ 15% del peso fue favorable a semaglutida 49.73% vs placebo 9.16%, diferencia estimada 40.57% (IC 95%: 30.75 a 50.39; p<0.0001). La pérdida de peso $\geq$ 20% del peso fue favorable a semaglutida 34.46% vs placebo 3.96%, diferencia estimada 30.51% (IC 95%: 21.68 a 39.34; p<0.0001). El cambio en la circunferencia de la cintura tuvo disminución de 9.17 cms a favor de semaglutida frente a placebo (IC 95%: 12.17 a 6.17; p<0.0001). La diferencia en la disminución de presión arterial sistólica desde la línea de base fue de 4.15 mmHg a favor de semaglutida en comparación con placebo (IC 95%: 7.32 a 0.98; p=0,01). El cuestionario de control de alimentación (CoEQ) tuvo respuestas favorables para el control del deseo de comer (*craving*) o deseo a los sabores, para el ánimo positivo con resultados numéricamente favorables sin un claro efecto por el deseo de comer dulces.

Estudio STEP 8 (NCT 04074161 / NN9536-4576), evaluó el “efecto y seguridad de semaglutida subcutánea 2,4 mg una vez a la semana en comparación con liraglutida 3,0 mg una vez al día en el control del peso en sujetos con sobrepeso u obesidad”, doble

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ciego, con comparador activo y placebo, los pacientes fueron aleatorizados en brazo semaglutida 2.4 mg SC semanal por 68 semanas (n=126) brazo liraglutida 3 mg SC diario por 68 semanas (n=127), brazo placebo semaglutida y brazo placebo liraglutida, en total placebo n=85. Todos los desenlaces fueron evaluados a la semana 68. El objetivo primario de pérdida de peso corporal desde la línea base tuvo una diferencia de 9.38% a favor de semaglutida sobre liraglutida (IC 95%: 11.97 a 6.80; $p<0.0001$). La pérdida de peso $\geq 10\%$ fue favorable para semaglutida 69.44% vs liraglutida 27.17%, diferencia estimada 42.26% (IC 95%: 30.06 a 53.85; $p=0.0001$). La pérdida de peso $\geq 15\%$ fue favorable para semaglutida 53.97% vs liraglutida 6.79%, diferencia estimada 40.599 (IC 95%: 29.71 a 51.47; $p=0.0001$). La pérdida de peso $\geq 20\%$ para semaglutida 37.37% vs liraglutida 7.03%, diferencia estimada de 30.35% (IC 95%: 20.27 a 40.42; $p=0.0001$). Otros desenlaces secundarios con respuesta favorable a semaglutida frente a liraglutida fueron la disminución en la circunferencia de la cintura (13.6 cm vs 6.8 cm), disminución en kg de peso (15.78 kg vs 6.85 kg), disminución de la presión arterial sistólica (7 mmHg vs 4 mmHg), disminución de la presión arterial diastólica (5 mmHg vs 1 mmHg). Se presentaron incrementos del colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos en los tres brazos de tratamiento. Estudio de extensión STEP 1 (estudio 4373 ext), evaluó la eficacia y seguridad de semaglutida 2.4 mg SC semanal en sujetos con sobrepeso y obesidad, con diseño aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo. La primera parte del estudio fue de 68 semanas; la extensión fue de 52 semanas sin intervención estructurada sobre el estilo de vida y sólo cuatro visitas clínicas, realizadas en un subconjunto de sujetos que habían completado la fase principal con la dosis de mantenimiento de 2,4 mg de semaglutida (n=228) o placebo (n=99). El periodo de seguimiento de 7 semanas tras el ensayo principal contó como las primeras 7 semanas de la fase de extensión. Los resultados evidenciaron una recuperación del 14.8% (12 kg) del peso corporal desde la semana 68 hasta la semana 120 en el grupo semaglutida vs 2.1% (2 kg) en el grupo placebo, pero al comparar con el valor basal, la pérdida de peso para el grupo semaglutida fue del 5.6% vs 0.1% para placebo.

Estudio clínico SELECT (NCT03574597), evaluó los “efectos de semaglutida en desenlaces cardiovasculares en personas con sobrepeso u obesidad” durante 2.5 a 5 años, con diseño doble ciego, controlado con placebo, los principales criterios de inclusión fueron pacientes ≥ 45 años, IMC ≥ 27 Kg/m², con enfermedad cardiovascular establecida con al menos uno de los siguientes episodios (infarto agudo de miocardio (IAM) previo, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o hemorrágico, enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática, o con antecedente de revascularización arterial periférica o amputación debido a enfermedad arteriosclerótica. El estudio incluyó 17.604 sujetos con enfermedad cardiovascular establecida, 67.6% con IMA previo, 17.8% con ACV previo, 4.4% con EAP y 8.2% con más de 2 condiciones cardiovasculares. La mediana de seguimiento fue de 41.8 meses. En el grupo de semaglutida 2.4 mg participaron 8803 pacientes vs placebo 8801. Como objetivo principal el desenlace compuesto (MACE: muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACV no fatal) la HR estimada fue 0.80 (IC 95%: 0.72 a 0.90; $p<0.0001$ a favor de semaglutida. Fueron evaluados otros desenlaces como los renales y metabólicos con aparentes respuestas favorables. Con respecto a seguridad en pacientes con enfermedad cardiovascular y aún mayores de 75 años fueron consistentes con los eventos adversos observados en los ensayos fase 3; los eventos adversos de semaglutida comparados con placebo fueron 11.45% vs 13.45%, infecciones e infestaciones 7.09% vs 8.39%, trastornos del sistema nervioso central 5.04% vs 5.64%, neoplasias benignas, malignas o

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sospechosas 4.60% vs 4.57%, trastornos gastrointestinales 3.89% vs 3.67%, entre otros con menor frecuencia.

6. En cuanto a los resultados desagregados según índice de masa corporal <30 , ≥ 30 - <35 , ≥ 35 - <40 y ≥ 40 kg/m^2 , el interesado presenta datos de los estudios STEP 1 a 3, que evidencian una respuesta consistente en los diferentes cambios de IMC a favor de semaglutida frente a placebo a igual que la diferencia en el peso corporal.

7. Con respecto a la indicación, el interesado propone la siguiente redacción: "Wegovy® está indicado como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos que no han logrado un descenso significativo de peso con tratamiento no farmacológico supervisado con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- ≥ 30 kg/m^2 (obesidad), o
- ≥ 27 kg/m^2 a <30 kg/m^2 (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso."

8. Por último, aclara que Novo Nordisk Colombia S.A.S., con domicilio en Bogotá, Colombia, no tiene otros productos con el principio activo semaglutida. La titularidad de los registros sanitarios vigentes que incluyen el principio activo semaglutida es de Novo Nordisk A/S, con domicilio en Dinamarca.

Con base en la información allegada y análisis de los resultados, la Sala considera que el balance beneficio/riesgo es aceptable y recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Un ml de solución contiene 2,27 mg de semaglutida.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Wegovy® está indicado como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos que no han logrado un descenso significativo de peso con tratamiento no farmacológico supervisado con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- ≥ 30 kg/m^2 (obesidad), o
- ≥ 27 kg/m^2 a <30 kg/m^2 (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Efectos gastrointestinales

El uso de agonistas del receptor del GLP-1 puede asociarse a reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo que en casos raros puede provocar un deterioro de la función renal. Se debe advertir a los pacientes sobre el posible

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

riesgo de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de una pancreatitis, se debe interrumpir la administración de Wegovy®; si se confirma, no se debe reiniciar la administración Wegovy®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones en las enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Poblaciones no estudiadas

No se ha investigado la seguridad y la eficacia de Wegovy en pacientes:

- tratados con otros productos para el control de peso,
- con diabetes tipo 1,
- con insuficiencia renal grave,
- con insuficiencia hepática grave,
- con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés).

No se recomienda el uso en estos pacientes.

Existe una experiencia limitada con Wegovy en pacientes:

- de 75 años o más,
- con insuficiencia hepática leve o moderada,
- con enfermedad inflamatoria intestinal,
- con gastroparesia diabética.

Usar con precaución en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

Wegovy® no influye o se presenta de modo insignificante sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria. Sin embargo, se pueden presentar mareos principalmente durante el período de aumento gradual de la dosis. Si se sufren mareos, se debe conducir u operar maquinaria con precaución.

Pacientes con diabetes tipo 2

Wegovy® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2

Se sabe que la insulina y la sulfonilurea causan hipoglucemia. Es posible que los pacientes tratados con Wegovy® en combinación con una sulfonilurea o con insulina tengan un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede reducirse disminuyendo la dosis de la sulfonilurea o de la insulina al iniciar el tratamiento con los agonistas del receptor del GLP-1.

No se ha evaluado la adición de Wegovy® en pacientes tratados con insulina.

Acta No. 21 de 2024 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Retinopatía diabética en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2

La mejoría rápida del control glucémico se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe controlar a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar el empeoramiento y se los debe tratar de acuerdo con las guías clínicas locales.

Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2.

Cuando se usa Wegovy® en combinación con sulfonilureas o insulina, se debe recomendar a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen vehículos u operan máquinas

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En 4 estudios de fase 3a, 2.650 pacientes fueron expuestos a Wegovy®. La duración de los estudios fue de 68 semanas. De forma similar a otros agonistas del receptor del GLP-1, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, diarrea, estreñimiento y vómitos con WEGOVY® para inyección.

Tabla de reacciones adversas

La tabla 2 enumera las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos de fase 3a. Las frecuencias se basan en un conjunto de estudios de fase 3a.

Las reacciones adversas asociadas a Wegovy® se indican por órgano o sistema corporal y frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100 a <1/10); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a <1/100); raras ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000); muy raras 1<10.000).

Tabla 2 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3a

Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos del sistema inmunitario				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 ^a		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^b	Mareos ^b		
Trastornos oculares		Retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2 ^a		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca ^{a,c}	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos ^{a,b} Diarrea ^{a,b} Estreñimiento ^{a,b} Náuseas ^{a,b} Dolor abdominal ^{b,c}	Gastritis ^{b,c} Enfermedad de reflujo gastroesofágico ^b Dispepsia ^b Eructos ^b Flatulencia ^b Distensión abdominal ^b	Pancreatitis aguda ^a	
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis ^a		
Trastornos de la piel y subcutáneos:		Caída del cabello ^a		
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Fatiga ^{b,c}	Reacciones en la zona de la inyección ^c		
Investigaciones			Aumento de la amilasa ^c Aumento de la lipasa ^c	

a) Consulte la descripción de reacciones adversas seleccionadas a continuación

b) Se observa principalmente en el periodo de aumento gradual de la dosis

c) Términos preferidos agrupados

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas gastrointestinales

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los eventos se notificaron con mayor frecuencia durante el aumento gradual de la dosis. Durante 68 semanas, se produjeron náuseas en un 43,9 % de los pacientes cuando recibieron tratamiento con Wegovy® (16,1 % para el placebo), diarrea en un 29,7 % (15,9 % para el placebo) y vómitos en un 24,5 % (6,3 % para el placebo). La mayoría de los eventos fueron de intensidad leve a moderada y de corta duración. Se produjo estreñimiento en el 24,2 % de los pacientes tratados con Wegovy® raramente y de mayor duración.

Los eventos gastrointestinales provocaron la suspensión del tratamiento en el 4,3 % de los pacientes durante los estudios de fase 3a con WEGOVY®.

Pancreatitis aguda

La frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación informada en estudios clínicos de fase 3a fue del 0,2 % para Wegovy® y del <0,1 % para el placebo, respectivamente.

En select, el estudio de resultados cardiovasculares, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada mediante adjudicación fue del 0,2% para WEGOVY y del 0,3% para el placebo.

Enfermedad aguda de cálculos biliares/colelitiasis

Se notificó colelitiasis en el 1,6 % y condujo a colecistitis en el 0,6 % de los pacientes tratados con Wegovy®.

Pérdida de cabello

Se notificó caída de cabello en el 2,5 % de los pacientes tratados con Wegovy® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con el placebo. Los eventos fueron principalmente de intensidad leve, y la mayoría de los pacientes se recuperaron mientras seguían con el tratamiento. Se notificó caída del cabello con más frecuencia en pacientes con una mayor pérdida de peso (20 %).

Aumento de la frecuencia cardíaca

En los estudios de fase 3a, se observó un aumento de la media de 3 latidos por minuto (lpm), a partir de una media inicial de 72 lpm en pacientes tratados con Wegovy®.

Las proporciones de pacientes con un aumento máximo desde el valor inicial ≥ 20 LPM/MIN en cualquier momento durante el período de tratamiento fueron 26,0 % en el grupo de semaglutida 2,4 mg administrada por vía subcutánea frente al 15,6 % en el grupo de placebo.

Inmunogenicidad

De manera congruente con las propiedades potencialmente inmunogénicas de medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos luego del tratamiento con semaglutida. La proporción de pacientes con resultados positivos de anticuerpos contra semaglutida en todos los puntos cronológicos posteriores a la al inicio del estudio fue baja (2,9 %), y ningún paciente tuvo anticuerpos neutralizantes de semaglutida ni anticuerpos antisemaglutida con efecto neutralizante del GLP-1 endógeno al final del estudio.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes con diabetes tipo 2

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2

En STEP 2, se observó hipoglucemia clínicamente significativa en el 6,2 % (0,1 eventos/paciente- año) de los sujetos tratados con Wegovy®, en comparación con el 2,5 % (0,03 eventos/paciente- año) de los sujetos tratados con el placebo. Un episodio (0,2 % de los sujetos, 0,002 eventos/paciente-año) se notificó como grave. El riesgo de hipoglucemia aumentó cuando Wegovy® se utilizó con una sulfonilurea.

Retinopatía diabética en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2

En step 2 se reportaron episodios de retinopatía diabética en el 6,9% de los pacientes tratados con WEGOVY® (semaglutida 2,4 mg), en 6,2% de los pacientes tratados con semaglutida 1 mg por vía subcutánea, y en 4,2% de los pacientes tratados con placebo. la mayoría de los eventos fueron reportados como retinopatía diabética (4,0%, 2,7% y 2,7%, respectivamente) y retinopatía no proliferativa (0,7%, 0% y 0%, respectivamente).

Estudio de resultados cardiovasculares

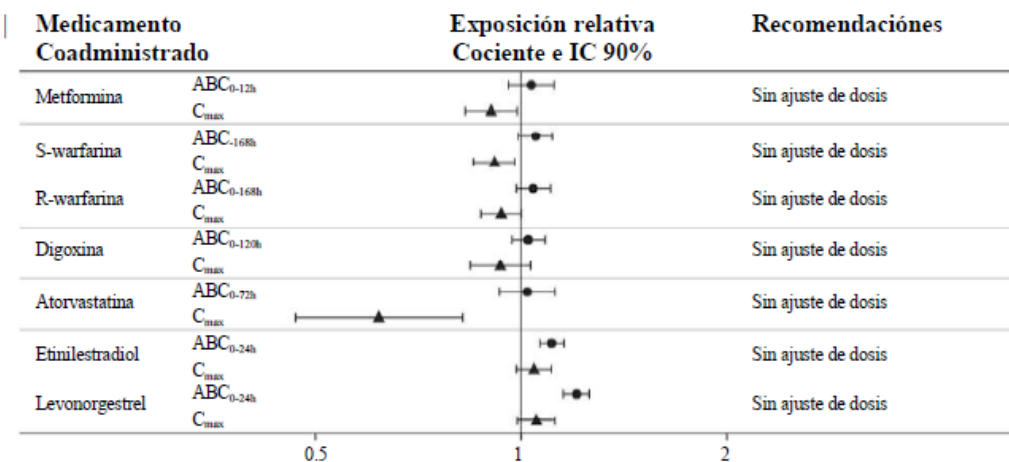
En select con una población de edad avanzada y alto riesgo cardiovascular, el perfil de reacciones adversas fue similar al observado en los ensayos de fase 3ª (descritos en la sección “resultados cardiovasculares”).

Interacciones

Estudios in vitro han demostrado que semaglutida tiene un potencial muy bajo para inhibir o inducir las enzimas del CYP y para inhibir los transportadores de fármacos.

Al igual que con otros agonistas del receptor del GLP-1, semaglutida puede retrasar el vaciado gástrico y tendría la capacidad de influir en la absorción de medicamentos orales administradas de forma concomitante. No se observó ningún efecto clínicamente relevante en la tasa de vaciamiento gástrico con 2,4 mg de semaglutida. En estudios de farmacología clínica en los que se evaluó el efecto de 1,0 mg de semaglutida sobre la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante en estado estacionario, no se observaron interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con semaglutida (Figura 1) en función de los medicamentos evaluados. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante con semaglutida.

Figura 1 (Diagrama de Forest) - Impacto de semaglutida en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente.



Exposición relativa en términos de ABC y C_{max} para cada medicamento cuando se administra con semaglutida en comparación con la administración sin semaglutida. Metformina y el fármaco anticonceptivo oral (etinilestradiol/levonorgestrel) se evaluaron en estado estacionario. Se evaluaron warfarina (S-warfarina/R-warfarina), digoxina y atorvastatina después de una dosis única. Abreviaturas: ABC: área bajo la curva. C_{max}: concentración máxima. IC: intervalo de confianza

WPM: NN9536_Semaglutida_O_CCDS_Diagrama de Bosque_PK_UNNI_2020-09-22

Anticonceptivos orales

No se prevé que semaglutida disminuya la efectividad de los anticonceptivos orales, ya que ésta no modificó en grado clínicamente relevante la exposición general al etinilestradiol y al levonorgestrel cuando un medicamento anticonceptivo combinado (0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel) se administró de forma concomitante con semaglutida. No se vio afectada la exposición al etinilestradiol; se observó un aumento del 20 % en la exposición al levonorgestrel en estado estacionario. La C_{máx} no se vio afectada por ninguno de los compuestos.

Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición general a la atorvastatina tras la administración de dosis únicas de atorvastatina (40 mg). La C_{máx} de atorvastatina disminuyó en un 38 %. Esto no se consideró clínicamente relevante.

Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general o la C_{máx} de digoxina, tras la administración de una dosis única de digoxina (0,5 mg).

Metformina

Semaglutida no modificó la exposición general o la C_{máx} de metformina tras la administración de dosis de 500 mg dos veces al día durante 3,5 días.

Warfarina

Semaglutida no cambió la exposición general o la C_{máx} de R- y S-warfarina después de una dosis única de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de warfarina, según lo medido por el cociente internacional normalizado, no se vieron afectados de manera clínicamente relevante.

Sobredosis

la sobredosis con semaglutida puede asociarse a trastornos gastrointestinales que podrían provocar deshidratación. en caso de sobredosis, se debe observar al paciente para detectar signos clínicos y se debe iniciar el tratamiento complementario adecuado.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección de información de seguridad preclínica). Se dispone de pocos datos sobre el uso de semaglutida en mujeres embarazadas. Por lo tanto, semaglutida no se debe usar durante el embarazo. Se recomienda que las mujeres con el potencial de concebir usen métodos anticonceptivos cuando reciban tratamiento con semaglutida. Si una paciente desea quedar embarazada, o en caso de un embarazo, se debe interrumpir semaglutida. Semaglutida debe interrumpirse al menos 2 meses antes de un embarazo planificado, debido a su prolongada vida media (ver sección información farmacocinética).

Madres que amamantan/lactancia

En ratas en período de lactancia, semaglutida se excretó en la leche. No es posible descartar los riesgos para el niño lactante. semaglutida no debe usarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de semaglutida sobre la fertilidad en seres humanos. Semaglutida no afectó la fertilidad de las ratas macho. En las ratas hembra, se observó un aumento en la duración del celo y una ligera reducción del número de ovulaciones con dosis asociadas a pérdida de peso corporal materno.

Vía de administración: Subcutáneo

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Posología

La dosis de mantenimiento de 2,4 mg una vez a la semana se alcanza comenzando con una dosis de 0,25 mg. Para reducir la probabilidad de síntomas gastrointestinales, la dosis debe aumentarse gradualmente durante un período de 16 semanas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 2,4 mg una vez a la semana (ver Tabla 1). En caso de síntomas gastrointestinales significativos, considere retrasar el aumento gradual de la dosis o reducir a la dosis previa hasta que los síntomas hayan mejorado.

Tabla 1: Programa de aumento escalonado de la dosis

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Aumento escalonado de la dosis	Dosis semanal
Semanas 1 a 4	0,25 mg
Semanas 5 a 8	0,5 mg
Semanas 9 a 12	1 mg
Semanas 13 a 16	1,7 mg
Dosis de mantenimiento	2,4 mg

Poblaciones especiales

Pacientes con diabetes tipo 2:

Wegovy® no se debe utilizar en combinación con otros medicamentos agonistas del receptor del GLP-1.

Cuando se inicie el tratamiento con Wegovy®, se debe considerar reducir la dosis de insulina o de secretagogos de la insulina (como sulfonilureas), administrados en forma concomitante, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No es necesario un ajuste de dosis en función la edad.

Género

No es necesario un ajuste de dosis en función del género.

Raza y origen étnico

No es necesario un ajuste de dosis en función de la raza y el origen étnico.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal grave es escasa. No se recomienda el uso de semaglutida en pacientes con enfermedad renal terminal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave es escasa. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Wegovy® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

La seguridad y eficacia de WEGOVY® no ha sido estudiada en niños menores de 12 años.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se recomienda el uso de WEGOVY® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Método de administración

Wegovy® se administra una vez a la semana, en cualquier hora del día, con o sin comidas.

Wegovy® se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Se puede cambiar el lugar de inyección sin ajustar la dosis. Wegovy® no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de, al menos, 3 días (72 horas). Después de seleccionar un nuevo día de administración de la dosis, se debe continuar con la administración de la dosis una vez a la semana.

Para más información relacionada con la administración, ver la sección almacenamiento

Se debe indicar a los pacientes que lean atentamente las instrucciones de uso incluidas en el inserto antes de la administración de Wegovy®.

Omisión de dosis

Si se omite una dosis, esta se debe administrar lo antes posible y dentro de los 5 días después de la dosis omitida. Si han pasado más de 5 días, debe saltarse la dosis omitida, y la dosis siguiente debe administrarse el día programado habitualmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar su esquema de administración habitual una vez a la semana. Si se omiten más dosis, se debe considerar reducir la dosis inicial para el reinicio.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, uso institucional

INFORMACION PARA INSERTO

Precauciones y advertencias

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Wegovy.

No se recomienda el uso de Wegovy si:

- utiliza otros productos para perder peso,
- tiene diabetes tipo 1,
- tiene la función de los riñones gravemente reducida,
- tiene la función del hígado gravemente reducida,
- tiene insuficiencia cardíaca grave,
- tiene una enfermedad ocular diabética (retinopatía).

Hay poca experiencia con Wegovy en pacientes:

- de 75 años o más,

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- con problemas en el hígado,
- con problemas en el estómago o intestino graves que provoquen un retraso en el vaciado del estómago (llamado gastroparesia) o si tiene alguna enfermedad inflamatoria intestinal.

Consulte a su médico si se encuentra en alguno de los casos anteriores.

Norma farmacológica: 8.2.5.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A10BJ06	SEMAGLUTIDA	SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN	1,7 mg/dosis (2.27 mg/mL) en pluma precargada

Adicionalmente, la Sala recomienda 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 5,1 del producto Wegovi (semaglutida) se considera que:

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

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.3.3.5. WEGOVY® 2.4 MG/DOSIS (3.2 MG/ML)

Expediente : 20231379
Radicado : 20221129518 / 20241022646
Fecha : 01/02/2024
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición: Un ml de solución contiene 3,2 mg de semaglutida.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

Wegovy® está indicado como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos que no han logrado un descenso significativo de peso con tratamiento no farmacológico supervisado con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad), o
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000439 emitido mediante Acta 04 del 2023 numeral 3.3.3.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221129518 / 20241022646 correspondiente al producto Wegovy® 2.4 mg/dosis (3.2 mg/mL), principio activo semaglutida, en respuesta al Auto No. 2024000439 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 numeral 3.3.3.4., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la nueva indicación: *“como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de • $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad), o • $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad $\geq$ relacionada con el peso”, inserto CCDS v2 e información para prescribir CCDS v2.0 allegado mediante Radicado No. 20221122158, la Sala encuentra las siguientes respuestas:*

1. El interesado ratifica y realiza aclaraciones respecto a los porcentajes de pérdida de peso en el grupo de pacientes que recibieron semaglutida 2.4 mg SC en comparación con el grupo placebo, correspondiendo la menor diferencia a favor de semaglutida de 6.21% (IC 95%: 7.28 a 5.15) en la población con diabetes tipo 2, mientras que en la población sin diabetes la diferencia fue de 14.75% (IC 95%: 16 a 13.5), en ambos casos anota que las diferencias son estadísticas y clínicamente significativas.
2. Con respecto a la calidad de vida aclara, que el programa de estudios clínicos STEP incluyó las valoraciones *“Encuesta de Salud genérica SF-36v2 (versión “aguda”) (SF-36) para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud y la encuesta específica de obesidad e IWQOL-Lite-CT para evaluar el funcionamiento y la calidad de vida relacionados con el peso, medidos a la semana 68”*, con resultados que fueron favorables a semaglutida en comparación con placebo. La encuesta IWQOL-Lite-CT en los estudios STEP 1 y 2, las diferencias frente a placebo fueron 9.4% y 4.8%, ambas estadísticamente significativas. En el estudio STEP 3 no se confirmó superioridad de semaglutida 2.4 mg frente a placebo para el dominio de funcionamiento con el instrumento SF-36, dado que la puntuación mejoró tanto en el grupo del medicamento como en el grupo placebo, ausencia de diferencia atribuida al acompañamiento de todos los participantes al programa dietético y cambios en el estilo de vida con folleto temático (Programa IBT).
3. Con relación a los posibles eventos adversos de riesgo de incremento de tumores como carcinoma medular de tiroides y cáncer de páncreas, menciona que en el estudio clínico fase 3 A STEP no se encontró un mayor riesgo de padecer cáncer en pacientes tratados

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con semaglutida 2,4 mg frente a placebo; sin embargo, en el plan de gestión de riesgos incluye dichos riesgos potenciales.

4. El interesado reconoce que, con base en el estudio SUSTAIN-6 y otros estudios anexos, el efecto del tratamiento con semaglutida subcutánea 2,4 mg no persiste después de suspender el tratamiento, y que los datos indican que es probable que se requiera semaglutida subcutánea 2,4 mg a largo plazo para mantener la pérdida de peso como se menciona en la indicación.

5. Como información adicional, presenta:

Estudio STEP 5 (estudio 4378) el cual evaluó el “Efecto y seguridad a los dos años de semaglutida 2,4 mg una vez a la semana en sujetos con sobrepeso u obesidad”, diseño doble ciego, comparado con placebo, aleatorizado, dentro de los principales criterios de inclusión fueron pacientes con edad superior o igual a 18 años en el momento de firmar el consentimiento informado con índice de masa corporal (IMC) superior o igual a 30 kg/m² o superior o igual a 27 kg/m² con presencia de al menos una de las siguientes comorbilidades relacionadas con el peso (tratada o no): hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular y antecedentes de al menos un esfuerzo dietético auto declarado sin éxito para perder peso corporal. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir un grupo semaglutida 2.4 mg SC durante 104 semanas con escalamiento de dosis semanal desde 0.25 mg hasta 2.4 mg (n=152), comparado con grupo placebo (n=152). El tratamiento fue discontinuado en el 6.6% de pacientes con semaglutida vs 4.6% del grupo placebo. El objetivo primario de pérdida de peso corporal desde la línea basal a la semana 104 tuvo una diferencia de 12.55% a favor de semaglutida (IC 95%: 15.33 a 9.77; p<0.0001). La pérdida de peso $\geq$ 5% del peso fue favorable a semaglutida frente a placebo con 74.72% vs 37.35%, diferencia estimada de 37.37% (IC 95%: 26.33 a 48.41 p<0.001). La pérdida de peso $\geq$ 10% del peso fue favorable a semaglutida 59.24% vs placebo 16.82%, diferencia estimada de 42.41% (IC 95%: 31.83 a 52.99; p<0.0001). La pérdida de peso $\geq$ 15% del peso fue favorable a semaglutida 49.73% vs placebo 9.16%, diferencia estimada 40.57% (IC 95%: 30.75 a 50.39; p<0.0001). La pérdida de peso $\geq$ 20% del peso fue favorable a semaglutida 34.46% vs placebo 3.96%, diferencia estimada 30.51% (IC 95%: 21.68 a 39.34; p<0.0001). El cambio en la circunferencia de la cintura tuvo disminución de 9.17 cms a favor de semaglutida frente a placebo (IC 95%: 12.17 a 6.17; p<0.0001). La diferencia en la disminución de presión arterial sistólica desde la línea de base fue de 4.15 mmHg a favor de semaglutida en comparación con placebo (IC 95%: 7.32 a 0.98; p=0,01). El cuestionario de control de alimentación (CoEQ) tuvo respuestas favorables para el control del deseo de comer (*craving*) o deseo a los sabores, para el ánimo positivo con resultados numéricamente favorables sin un claro efecto por el deseo de comer dulces.

Estudio STEP 8 (NCT 04074161 / NN9536-4576), evaluó el “efecto y seguridad de semaglutida subcutánea 2,4 mg una vez a la semana en comparación con liraglutida 3,0 mg una vez al día en el control del peso en sujetos con sobrepeso u obesidad”, doble ciego, con comparador activo y placebo, los pacientes fueron aleatorizados en brazo semaglutida 2.4 mg SC semanal por 68 semanas (n=126 brazo liraglutida 3 mg SC diario por 68 semanas (n=127), brazo placebo semaglutida y brazo placebo liraglutida, en total placebo n=85. Todos los desenlaces fueron evaluados a la semana 68. El objetivo primario de pérdida de peso corporal desde la línea base tuvo una diferencia de 9.38% a favor de semaglutida sobre liraglutida (IC 95%: 11.97 a 6.80; p<0.0001). La pérdida de peso $\geq$ 10%

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

fue favorable para semaglutida 69.44% vs liraglutida 27.17%, diferencia estimada 42.26% (IC 95%: 30.06 a 53.85; $p=0.0001$). La pérdida de peso $\geq 15\%$ fue favorable para semaglutida 53.97% vs liraglutida 6.79%, diferencia estimada 40.599 (IC 95%: 29.71 a 51.47; $p=0.0001$). La pérdida de peso $\geq 20\%$ para semaglutida 37.37% vs liraglutida 7.03%, diferencia estimada de 30.35% (IC 95%: 20.27 a 40.42; $p=0.0001$). Otros desenlaces secundarios con respuesta favorable a semaglutida frente a liraglutida fueron la disminución en la circunferencia de la cintura (13.6 cm vs 6.8 cm), disminución en kg de peso (15.78 kg vs 6.85 kg), disminución de la presión arterial sistólica (7 mmHg vs 4 mmHg), disminución de la presión arterial diastólica (5 mmHg vs 1 mmHg). Se presentaron incrementos del colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos en los tres brazos de tratamiento. Estudio de extensión STEP 1 (estudio 4373 ext), evaluó la eficacia y seguridad de semaglutida 2.4 mg SC semanal en sujetos con sobrepeso y obesidad, con diseño aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo. La primera parte del estudio fue de 68 semanas; la extensión fue de 52 semanas sin intervención estructurada sobre el estilo de vida y sólo cuatro visitas clínicas, realizadas en un subconjunto de sujetos que habían completado la fase principal con la dosis de mantenimiento de 2,4 mg de semaglutida ($n=228$) o placebo ($n=99$). El periodo de seguimiento de 7 semanas tras el ensayo principal contó como las primeras 7 semanas de la fase de extensión. Los resultados evidenciaron una recuperación del 14.8% (12 kg) del peso corporal desde la semana 68 hasta la semana 120 en el grupo semaglutida vs 2.1% (2 kg) en el grupo placebo, pero al comparar con el valor basal, la pérdida de peso para el grupo semaglutida fue del 5.6% vs 0.1% para placebo.

Estudio clínico SELECT (NCT03574597), evaluó los “efectos de semaglutida en desenlaces cardiovasculares en personas con sobrepeso u obesidad” durante 2.5 a 5 años, con diseño doble ciego, controlado con placebo, los principales criterios de inclusión fueron pacientes ≥ 45 años, IMC ≥ 27 Kg/m², con enfermedad cardiovascular establecida con al menos uno de los siguientes episodios (infarto agudo de miocardio (IAM) previo, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o hemorrágico, enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática, o con antecedente de revascularización arterial periférica o amputación debido a enfermedad arteriosclerótica. El estudio incluyó 17.604 sujetos con enfermedad cardiovascular establecida, 67.6% con IMA previo, 17.8% con ACV previo, 4.4% con EAP y 8.2% con más de 2 condiciones cardiovasculares. La mediana de seguimiento fue de 41.8 meses. En el grupo de semaglutida 2.4 mg participaron 8803 pacientes vs placebo 8801. Como objetivo principal el desenlace compuesto (MACE: muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACV no fatal) la HR estimada fue 0.80 (IC 95%: 0.72 a 0.90; $p<0.0001$ a favor de semaglutida. Fueron evaluados otros desenlaces como los renales y metabólicos con aparentes respuestas favorables. Con respecto a seguridad en pacientes con enfermedad cardiovascular y aún mayores de 75 años fueron consistentes con los eventos adversos observados en los ensayos fase 3; los eventos adversos de semaglutida comparados con placebo fueron 11.45% vs 13.45%, infecciones e infestaciones 7.09% vs 8.39%, trastornos del sistema nervioso central 5.04% vs 5.64%, neoplasias benignas, malignas o sospechosas 4.60% vs 4.57%, trastornos gastrointestinales 3.89% vs 3.67%, entre otros con menor frecuencia.

6. En cuanto a los resultados desagregados según índice de masa corporal <30 , ≥ 30 - <35 , ≥ 35 - <40 y ≥ 40 kg/m², el interesado presenta datos de los estudios STEP 1 a 3, que evidencian una respuesta consistente en los diferentes cambios de IMC a favor de semaglutida frente a placebo a igual que la diferencia en el peso corporal.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

7. Con respecto a la indicación, el interesado propone la siguiente redacción: “Wegovy® está indicado como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos que no han logrado un descenso significativo de peso con tratamiento no farmacológico supervisado con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad), o
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso.”

8. Por último, aclara que Novo Nordisk Colombia S.A.S., con domicilio en Bogotá, Colombia, no tiene otros productos con el principio activo semaglutida. La titularidad de los registros sanitarios vigentes que incluyen el principio activo semaglutida es de Novo Nordisk A/S, con domicilio en Dinamarca.

Con base en la información allegada y análisis de los resultados, la Sala considera que el balance beneficio/riesgo es aceptable y recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Un ml de solución contiene 3,2 mg de semaglutida.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Wegovy® está indicado como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos que no han logrado un descenso significativo de peso con tratamiento no farmacológico supervisado con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad), o
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes indicados en la sección

Precauciones y advertencias:

Efectos gastrointestinales

El uso de agonistas del receptor del GLP-1 puede asociarse a reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo que en casos raros puede provocar un deterioro de la función renal. Se debe advertir a los pacientes sobre el posible riesgo de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

Pancreatitis aguda

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de una pancreatitis, se debe interrumpir la administración de Wegovy®; si se confirma, no se debe reiniciar la administración Wegovy®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones en las enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Poblaciones no estudiadas

No se ha investigado la seguridad y la eficacia de Wegovy en pacientes:

- tratados con otros productos para el control de peso,
- con diabetes tipo 1,
- con insuficiencia renal grave,
- con insuficiencia hepática grave,
- con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés).

No se recomienda el uso en estos pacientes.

Existe una experiencia limitada con Wegovy en pacientes:

- de 75 años o más,
- con insuficiencia hepática leve o moderada,
- con enfermedad inflamatoria intestinal,
- con gastroparesia diabética.

Usar con precaución en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

Wegovy® no influye o se presenta de modo insignificante sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria. Sin embargo, se pueden presentar mareos principalmente durante el período de aumento gradual de la dosis. Si se sufren mareos, se debe conducir u operar maquinaria con precaución.

Pacientes con diabetes tipo 2

Wegovy® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2

Se sabe que la insulina y la sulfonilurea causan hipoglucemia. Es posible que los pacientes tratados con Wegovy® en combinación con una sulfonilurea o con insulina tengan un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede reducirse disminuyendo la dosis de la sulfonilurea o de la insulina al iniciar el tratamiento con los agonistas del receptor del GLP-1.

No se ha evaluado la adición de Wegovy® en pacientes tratados con insulina.

Retinopatía diabética en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2

La mejoría rápida del control glucémico se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe controlar a los pacientes con antecedentes de retinopatía

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

diabética para detectar el empeoramiento y se los debe tratar de acuerdo con las guías clínicas locales.

Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2.

Cuando se usa Wegovy® en combinación con sulfonilureas o insulina, se debe recomendar a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen vehículos u operan máquinas

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En 4 estudios de fase 3a, 2.650 pacientes fueron expuestos a Wegovy®. La duración de los estudios fue de 68 semanas. De forma similar a otros agonistas del receptor del GLP-1, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, diarrea, estreñimiento y vómitos con WEGOVY® para inyección.

Tabla de reacciones adversas

La tabla 2 enumera las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos de fase 3a. Las frecuencias se basan en un conjunto de estudios de fase 3a.

Las reacciones adversas asociadas a Wegovy® se indican por órgano o sistema corporal y frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes (1/10); frecuentes (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 ($1 < 1/10.000$).

Tabla 2 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3^a

Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos del sistema inmunitario				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 ^a		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^b	Mareos ^b		
Trastornos oculares		Retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2 ^a		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca ^{a,c}	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos ^{a,b} Diarrea ^{a,b} Estreñimiento ^{a,b} Náuseas ^{a,b} Dolor abdominal ^{b,c}	Gastritis ^{b,c} Enfermedad de reflujo gastroesofágico ^b Dispepsia ^b Eructos ^b Flatulencia ^b Distensión abdominal ^b	Pancreatitis aguda ^a	
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis ^a		
Trastornos de la piel y subcutáneos:		Caída del cabello ^a		
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Fatiga ^{b,c}	Reacciones en la zona de la inyección ^c		
Investigaciones			Aumento de la amilasa ^c Aumento de la lipasa ^c	

a) Consulte la descripción de reacciones adversas seleccionadas a continuación

b) Se observa principalmente en el periodo de aumento gradual de la dosis

c) Términos preferidos agrupados

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas gastrointestinales

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los eventos se notificaron con mayor frecuencia durante el aumento gradual de la dosis. Durante 68 semanas, se produjeron náuseas en un 43,9 % de los pacientes cuando recibieron tratamiento con Wegovy® (16,1 % para el placebo), diarrea en un 29,7 % (15,9 % para el placebo) y vómitos en un 24,5 % (6,3 % para el placebo). La mayoría de los eventos fueron de intensidad leve a moderada y de corta duración. Se produjo estreñimiento en el 24,2 % de los pacientes tratados con Wegovy® raramente y de mayor duración.

Los eventos gastrointestinales provocaron la suspensión del tratamiento en el 4,3 % de los pacientes durante los estudios de fase 3a con WEGOVY®.

Pancreatitis aguda

La frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación informada en estudios clínicos de fase 3a fue del 0,2 % para Wegovy® y del <0,1 % para el placebo, respectivamente.

En select, el estudio de resultados cardiovasculares, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada mediante adjudicación fue del 0,2% para WEGOVY y del 0,3% para el placebo.

Enfermedad aguda de cálculos biliares/colelitiasis

Se notificó colelitiasis en el 1,6 % y condujo a colecistitis en el 0,6 % de los pacientes tratados con Wegovy®.

Pérdida de cabello

Se notificó caída de cabello en el 2,5 % de los pacientes tratados con Wegovy® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con el placebo. Los eventos fueron principalmente de intensidad leve, y la mayoría de los pacientes se recuperaron mientras seguían con el tratamiento. Se notificó caída del cabello con más frecuencia en pacientes con una mayor pérdida de peso (20 %).

Aumento de la frecuencia cardíaca

En los estudios de fase 3a, se observó un aumento de la media de 3 latidos por minuto (lpm), a partir de una media inicial de 72 lpm en pacientes tratados con Wegovy®.

Las proporciones de pacientes con un aumento máximo desde el valor inicial ≥ 20 LPM/MIN en cualquier momento durante el período de tratamiento fueron 26,0 % en el grupo de semaglutida 2,4 mg administrada por vía subcutánea frente al 15,6 % en el grupo de placebo.

Inmunogenicidad

De manera congruente con las propiedades potencialmente inmunogénicas de medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos luego del tratamiento con semaglutida. La proporción de pacientes con resultados positivos de anticuerpos contra semaglutida en todos los puntos cronológicos posteriores a la al inicio del estudio fue baja (2,9 %), y ningún paciente tuvo anticuerpos neutralizantes de semaglutida ni anticuerpos antisemaglutida con efecto neutralizante del GLP-1 endógeno al final del estudio.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes con diabetes tipo 2

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2

En STEP 2, se observó hipoglucemia clínicamente significativa en el 6,2 % (0,1 eventos/paciente- año) de los sujetos tratados con Wegovy®, en comparación con el 2,5 % (0,03 eventos/paciente- año) de los sujetos tratados con el placebo. Un episodio (0,2 % de los sujetos, 0,002 eventos/paciente-año) se notificó como grave. El riesgo de hipoglucemia aumentó cuando Wegovy® se utilizó con una sulfonilurea.

Retinopatía diabética en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2

En step 2 se reportaron episodios de retinopatía diabética en el 6,9% de los pacientes tratados con WEGOVY® (semaglutida 2,4 mg), en 6,2% de los pacientes tratados con semaglutida 1 mg por vía subcutánea, y en 4,2% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los eventos fueron reportados como retinopatía diabética (4,0%, 2,7% y 2,7%, respectivamente) y retinopatía no proliferativa (0,7%, 0% y 0%, respectivamente).

Estudio de resultados cardiovasculares

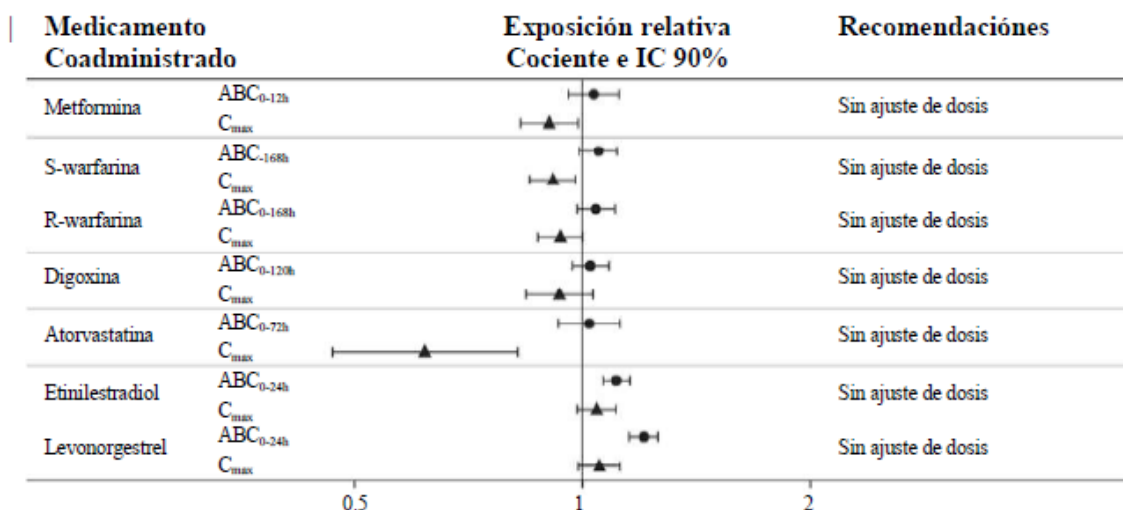
En select con una población de edad avanzada y alto riesgo cardiovascular, el perfil de reacciones adversas fue similar al observado en los ensayos de fase 3ª (descritos en la sección “resultados cardiovasculares”).

Interacciones:

Estudios in vitro han demostrado que semaglutida tiene un potencial muy bajo para inhibir o inducir las enzimas del CYP y para inhibir los transportadores de fármacos.

Al igual que con otros agonistas del receptor del GLP-1, semaglutida puede retrasar el vaciado gástrico y tendría la capacidad de influir en la absorción de medicamentos orales administradas de forma concomitante. No se observó ningún efecto clínicamente relevante en la tasa de vaciamiento gástrico con 2,4 mg de semaglutida. En estudios de farmacología clínica en los que se evaluó el efecto de 1,0 mg de semaglutida sobre la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante en estado estacionario, no se observaron interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con semaglutida (Figura 1) en función de los medicamentos evaluados. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante con semaglutida.

Figura 1 (Diagrama de Forest) - Impacto de semaglutida en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente.



Exposición relativa en términos de ABC y C_{max} para cada medicamento cuando se administra con semaglutida en comparación con la administración sin semaglutida. Metformina y el fármaco anticonceptivo oral (etinilestradiol/levonorgestrel) se evaluaron en estado estacionario. Se evaluaron warfarina (S-warfarina/R-warfarina), digoxina y atorvastatina después de una dosis única. Abreviaturas: ABC: área bajo la curva. C_{max}: concentración máxima. IC: intervalo de confianza

WPM: NN9536_Semaglutida_O_CCDS_Diagrama de Bosque_PK_UNNJ_2020-09-22

Anticonceptivos orales

No se prevé que semaglutida disminuya la efectividad de los anticonceptivos orales, ya que ésta no modificó en grado clínicamente relevante la exposición general al etinilestradiol y al levonorgestrel cuando un medicamento anticonceptivo combinado (0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel) se administró de forma concomitante con semaglutida. No se vio afectada la exposición al etinilestradiol; se observó un aumento del 20 % en la exposición al levonorgestrel en estado estacionario. La C_{max} no se vio afectada por ninguno de los compuestos.

Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición general a la atorvastatina tras la administración de dosis únicas de atorvastatina (40 mg). La C_{max} de atorvastatina disminuyó en un 38 %. Esto no se consideró clínicamente relevante.

Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general o la C_{max} de digoxina, tras la administración de una dosis única de digoxina (0,5 mg).

Metformina

Semaglutida no modificó la exposición general o la C_{max} de metformina tras la administración de dosis de 500 mg dos veces al día durante 3,5 días.

Warfarina

Semaglutida no cambió la exposición general o la C_{max} de R- y S-warfarina después de una dosis única de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de warfarina, según

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

lo medido por el cociente internacional normalizado, no se vieron afectados de manera clínicamente relevante.

Sobredosis

la sobredosis con semaglutida puede asociarse a trastornos gastrointestinales que podrían provocar deshidratación. en caso de sobredosis, se debe observar al paciente para detectar signos clínicos y se debe iniciar el tratamiento complementario adecuado.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección de información de seguridad preclínica). Se dispone de pocos datos sobre el uso de semaglutida en mujeres embarazadas. Por lo tanto, semaglutida no se debe usar durante el embarazo. Se recomienda que las mujeres con el potencial de concebir usen métodos anticonceptivos cuando reciban tratamiento con semaglutida. Si una paciente desea quedar embarazada, o en caso de un embarazo, se debe interrumpir semaglutida. Semaglutida debe interrumpirse al menos 2 meses antes de un embarazo planificado, debido a su prolongada vida media (ver sección información farmacocinética).

Madres que amamantan/lactancia

En ratas en período de lactancia, semaglutida se excretó en la leche. No es posible descartar los riesgos para el niño lactante. Semaglutida no debe usarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de semaglutida sobre la fertilidad en seres humanos. Semaglutida no afectó la fertilidad de las ratas macho. En las ratas hembra, se observó un aumento en la duración del celo y una ligera reducción del número de ovulaciones con dosis asociadas a pérdida de peso corporal materno.

Vía de administración: Subcutáneo

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Posología

La dosis de mantenimiento de 2,4 mg una vez a la semana se alcanza comenzando con una dosis de 0,25 mg. Para reducir la probabilidad de síntomas gastrointestinales, la dosis debe aumentarse gradualmente durante un período de 16 semanas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 2,4 mg una vez a la semana (ver Tabla 1). En caso de síntomas

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

gastrointestinales significativos, considere retrasar el aumento gradual de la dosis o reducir a la dosis previa hasta que los síntomas hayan mejorado.

Tabla 1: Programa de aumento escalonado de la dosis

Aumento escalonado de la dosis	Dosis semanal
Semanas 1 a 4	0,25 mg
Semanas 5 a 8	0,5 mg
Semanas 9 a 12	1 mg
Semanas 13 a 16	1,7 mg
Dosis de mantenimiento	2,4 mg

Poblaciones especiales

Pacientes con diabetes tipo 2:

Wegovy® no se debe utilizar en combinación con otros medicamentos agonistas del receptor del GLP-1.

Cuando se inicie el tratamiento con Wegovy®, se debe considerar reducir la dosis de insulina o de secretagogos de la insulina (como sulfonilureas), administrados en forma concomitante, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No es necesario un ajuste de dosis en función la edad.

Género

No es necesario un ajuste de dosis en función del género.

Raza y origen étnico

No es necesario un ajuste de dosis en función de la raza y el origen étnico.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal grave es escasa. No se recomienda el uso de semaglutida en pacientes con enfermedad renal terminal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave es escasa. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Wegovy® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La seguridad y eficacia de WEGOVY® no ha sido estudiada en niños menores de 12 años.

No se recomienda el uso de WEGOVY® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Método de administración

Wegovy® se administra una vez a la semana, en cualquier hora del día, con o sin comidas.

Wegovy® se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Se puede cambiar el lugar de inyección sin ajustar la dosis. Wegovy® no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de, al menos, 3 días (72 horas). Después de seleccionar un nuevo día de administración de la dosis, se debe continuar con la administración de la dosis una vez a la semana.

Para más información relacionada con la administración, ver la sección almacenamiento. Se debe indicar a los pacientes que lean atentamente las instrucciones de uso incluidas en el inserto antes de la administración de Wegovy®.

Omisión de dosis

Si se omite una dosis, esta se debe administrar lo antes posible y dentro de los 5 días después de la dosis omitida. Si han pasado más de 5 días, debe saltarse la dosis omitida, y la dosis siguiente debe administrarse el día programado habitualmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar su esquema de administración habitual una vez a la semana. Si se omiten más dosis, se debe considerar reducir la dosis inicial para el reinicio.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, uso institucional

INFORMACION PARA INSERTO

Precauciones y advertencias

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Wegovy.

No se recomienda el uso de Wegovy si:

- utiliza otros productos para perder peso,
- tiene diabetes tipo 1,
- tiene la función de los riñones gravemente reducida,
- tiene la función del hígado gravemente reducida,
- tiene insuficiencia cardíaca grave,
- tiene una enfermedad ocular diabética (retinopatía).

Hay poca experiencia con Wegovy en pacientes:

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- de 75 años o más,
- con problemas en el hígado,
- con problemas en el estómago o intestino graves que provoquen un retraso en el vaciado del estómago (llamado gastroparesia) o si tiene alguna enfermedad inflamatoria intestinal.

Consulte a su médico si se encuentra en alguno de los casos anteriores.

Norma farmacológica:8.2.5.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A10BJ06	SEMAGLUTIDA	SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN	2,4 mg/dosis (3.2 mg/mL) en pluma precargada

Adicionalmente, la Sala recomienda 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 5,1 del producto Wegovi (semaglutida) se considera que:

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

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1 PLAVIX® 75 MG.

Expediente : 227428
Radicado : 20221093905 / 20231170129
Fecha : 28/06/2023

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 75 mg de Clopidogrel sulfato hidrogenado 97,875 mg equivalente a clopidogrel base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Antiagregante plaquetario. Indicado para la reducción de la tasa de eventos aterotrombóticos (infarto de miocardio, ataque cerebrovascular ACV isquémico o muerte vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por un ACV isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida. Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angina inestable/infarto de miocardio de onda no -q-, prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023001703 emitido mediante Acta No. 15 de 2022 numeral 3.4.1.4. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221093905 / 20231170129 se presenta respuesta al Auto No 2023001703 emitido mediante Acta No. 15 de 2022 numeral 3.4.1.4. SEMNNIMB, con el fin de aprobar las modificaciones solicitadas para clopidogrel tableta recubierta por 75 mg (Plavix®).

En el mencionado Auto se conceptuaron las indicaciones para el principio activo clopidogrel así:

Antiagregante plaquetario indicado en:

- Pacientes con aterosclerosis documentada por un ACV isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida.
- Tratamiento de los síndromes coronarios agudos:
 - En combinación con AAS en pacientes con angina inestable/infarto de miocardio sin onda Q.
 - En combinación con AAS para pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST que son elegibles para terapia trombolítica/fibrinolítica e intervención coronaria percutánea con Stent.
- En combinación con AAS para pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo para eventos vasculares, que no son elegibles para el

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo.

La redacción de estas indicaciones fue ajustada en el Acta No. 10 de 2023 numeral 3.4.1.7., así:

“Medicamento alternativo a ácido acetilsalicílico (AAS):

En pacientes adultos que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida.

En terapia de adición al ASS en pacientes adultos que presentan un síndrome coronario agudo:

-Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se le ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea.

-Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica.

En terapia de adición al ASS en pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo para acontecimientos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo”.

En la respuesta al Auto el interesado señala que en relación con las indicaciones conceptuadas por la Sala que “... está en desacuerdo con retirar los textos considerados por la Sala como efectos terapéuticos del tratamiento en el apartado de indicaciones, pues estos son relacionados en numerosos textos de indicaciones y, en este caso son relevantes para el uso adecuado de este medicamento...”.

Propone nueva redacción de indicaciones manteniendo la alusión a prevención, con reorganización según prevención primaria y secundaria y propone no iniciar indicaciones con texto en combinación con AAS.

La Sala aclara que no tiene dudas sobre los efectos de clopidogrel en las indicaciones aprobadas, lo cual no desvirtúa el concepto que en indicaciones solo debe hacerse mención a las características de los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento, no a los efectos benéficos, tal como lo señala la definición de indicaciones del Decreto 677 de 1995.

La Sala considera que este criterio aplica a todos los medicamentos y se encuentra en la tarea de hacer la armonización. La Sala informa que las indicaciones aprobadas en el Acta

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No. 10 de 2023 numeral 3.4.1.7., aplican para todos los medicamentos que contengan como ingrediente activo clopidogrel.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con las siguientes indicaciones así:

Medicamento alternativo a ácido acetilsalicílico (AAS):

En pacientes adultos que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida.

En terapia de adición al ASS en pacientes adultos que presentan un síndrome coronario agudo:

-Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se le ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea.

-Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica.

En terapia de adición al ASS en pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo para acontecimientos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo.

Nueva dosificación y grupo etario

General

IM reciente, ACV reciente o EVP establecida:

Clopidogrel debe administrarse como una dosis única diaria de 75 mg.

Síndromes coronarios agudos:

En pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (angina inestable / IM sin onda Q), clopidogrel debe iniciarse con una dosis de carga única de 300 mg o 600 mg. Se puede considerar una dosis de carga de 600 mg en pacientes <75 años de edad cuando se pretende realizar una intervención coronaria percutánea (ver Precauciones). El tratamiento con clopidogrel debe continuarse luego con una dosis diaria de 75 mg. Debe iniciarse y continuarse con Ácido Acetil Salicílico (AAS) (75 mg hasta 325 mg una vez al día) en combinación con clopidogrel. En el estudio CURE, la mayoría de los pacientes con Síndromes Coronarios Agudos recibieron también heparina. En pacientes con Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en pacientes médicamente tratados elegibles para terapia trombolítica/fibrinolítica la dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg diarios una vez al día, administrada en combinación con AAS, con

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

o sin trombolíticos. Clopidogrel puede iniciarse con o sin una dosis de carga (en CLARITY se utilizaron 300 mg).

Cuando se pretenda una intervención coronaria percutánea (ICP):

- Clopidogrel debe iniciarse a una dosis de carga de 600 mg en pacientes sometidos a ICP primaria y en pacientes sometidos a ICP más de 24 horas después de recibir terapia fibrinolítica
- La dosis de carga de 300 mg de clopidogrel debe administrarse en pacientes sometidos a ICP dentro de las 24 horas posteriores a la terapia con fibrinolíticos.

El tratamiento con clopidogrel debe continuarse a 75 mg una vez al día con AAS. En la práctica clínica, la dosis de mantenimiento del rango de prescripción de AAS es de 75 mg a 325 mg al día. Dado que las dosis más altas de AAS se asociaron con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de AAS no supere los 100 mg. La terapia combinada debe iniciarse lo antes posible después del inicio de los síntomas y continuarse hasta 12 meses.

• Pacientes adultos con AIT de moderado a alto riesgo o ACVI menor:

Los pacientes adultos con AIT de riesgo moderado a alto (puntuación ABCD2 ≥ 4) o ACVI menor (NIHSS ≤ 3) deben recibir una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg seguida de clopidogrel de 75 mg una vez al día y AAS (75 mg - 100 mg una vez al día). El tratamiento con clopidogrel y AAS debe iniciarse dentro de las 24 horas siguientes al evento y continuarse durante 21 días, seguido de una terapia antiplaquetaria única.

• Fibrilación Auricular

Clopidogrel debe ser administrado como una dosis diaria de 75mg. AAS (75- 100 mg diarios) AAS debe ser iniciado y continuado en combinación con clopidogrel (ver sección farmacodinamia).

• Farmacogenética:

La condición de metabolizador lento de la vía CYP2C19 se asocia con una disminución de la respuesta antiplaquetaria al clopidogrel. Un régimen de dosis más altas (600 mg de dosis de carga seguido de 150 mg una vez al día) en metabolizadores lentos incrementa la respuesta antiplaquetaria (ver Sección 5 de farmacocinética y farmacogenética). Considere el uso de dosis altas de clopidogrel en pacientes que sean metabolizadores lentos de la vía CYP2C19. Un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes no ha sido establecido por el resultado de un estudio clínico.

Poblaciones especiales:

Niños: La seguridad y efectividad en poblaciones pediátricas no se ha establecido. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo (CLARINET) no demostró el beneficio clínico de clopidogrel en neonatos e infantes con enfermedad cardíaca congénita cianozante con fistula arterial sistémico pulmonar paliativa. En este estudio de 906 pacientes pediátricos (neonatos e infantes) con enfermedad congénita cianozante del corazón con fistula arterial

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sistémico pulmonar paliativa fueron aleatorizados a recibir clopidogrel 0.2 mg/kg/día (n=467) o placebo (n=439) al tiempo con terapia de base hasta el momento de la segunda etapa de la cirugía. El tiempo promedio entre la derivación paliativa y la primera administración de la medicación del estudio fue de 20 días. Aproximadamente el 88% de los pacientes recibieron ASA concomitante (rango de 1 – 23 mg/kg/día). No hubo diferencia significativa entre los grupos en el resultado del criterio de evaluación primario compuesto por muerte, trombosis de la fístula o intervenciones cardíacas antes de 120 días de edad seguida a un evento considerado como de naturaleza trombótica (89 [19,1%] para el grupo de clopidogrel y 90 [20,5%] para el grupo de placebo. El sangrado fue la reacción adversa más frecuentemente reportado en ambos grupos: clopidogrel y placebo; sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la tasa de sangrado entre ambos grupos.

Ancianos: Para una dosis de carga en pacientes ≥ 75 años, consulte Precauciones.
Compromiso hepático: No es necesario realizar ajuste de la dosis.

Compromiso renal: No es necesario realizar ajuste de la dosis.

Nuevas precauciones y advertencias Sangrado y desórdenes hematológicos

Debido al riesgo de sangrado y de reacciones hematológicas adversas, en caso de síntomas clínicos que sugieran sangrado en el curso del tratamiento, deberá considerarse rápidamente la realización del hemograma y/o otras pruebas, que se consideren apropiadas (Léase “Reacciones Adversas”). Debido al incremento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina y clopidogrel, debe realizarse con precaución.

Al igual que ocurre con otros agentes antiplaquetarios, clopidogrel deberá administrarse con precaución en pacientes con riesgo de sangrado por traumatismo, cirugía u otras patologías y en pacientes que están recibiendo tratamiento con ácido acetil salicílico, heparinas, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), o Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, o inductores fuertes del CYP2C19. Debido al mayor riesgo de hemorragia, no se recomienda la triple terapia antiplaquetaria (clopidogrel + aspirina + dipiridamol) para la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo no cardioembólico o AIT (ver Interacciones). Si el paciente debe someterse a una cirugía programada y no se desea un efecto antiplaquetario, clopidogrel debe ser discontinuado 5 a 7 días antes de la intervención.

Clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe ser utilizado con precaución en pacientes con lesiones con tendencia al sangrado (particularmente gastrointestinal e intraocular). Los medicamentos que pueden inducir lesiones gastrointestinales (tales como ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroides) deben ser usados con precaución en pacientes que toman clopidogrel.

Se debe advertir a los pacientes, que cuando se está en tratamiento con clopidogrel solo o en combinación con AAS, un sangrado puede llevar más tiempo del habitual en detenerse e indicarles que deberán reportar a su médico de cualquier sangrado no habitual (sitio o duración). Antes de programar cualquier cirugía y de iniciar un tratamiento con

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cualquier otro medicamento, los pacientes deberán informar a su médico y a su odontólogo que están tomando clopidogrel.

No se recomienda el uso de la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y ≥ 75 años de edad en vista de los datos limitados y debido al aumento del riesgo de hemorragia en esta población.

Accidente cerebrovascular isquémico (ACVI) reciente

•Inicio de la terapia

- En los pacientes con un ACVI menor agudo o un AIT de riesgo moderado a alto, el tratamiento antiplaquetario dual (clopidogrel y AAS) debe iniciarse a más tardar 24 horas después del inicio del evento.

•No hay datos sobre el beneficio-riesgo de la terapia antiplaquetaria dual a corto plazo en pacientes con ACVI menor agudo o AIT de riesgo moderado a alto, con antecedentes de hemorragia intracraneal (no traumática).

•Pacientes con ACVI no menor (NIHSS >4)

En vista de la falta de datos, no se recomienda el uso de la terapia antiplaquetaria dual (véase la sección de Indicaciones).

•En los pacientes con ACVI no menor, la monoterapia con clopidogrel debe iniciarse sólo después de los primeros 7 días del evento.

•ACVI menor reciente o AIT de moderado a alto riesgo en pacientes para los que está indicada o planificada una intervención.

No hay datos que apoyen el uso de la terapia antiplaquetaria dual en pacientes en los que está indicado el tratamiento con endarterectomía carotídea o trombectomía intravascular, o en pacientes a los que se les planea aplicar trombólisis o terapia anticoagulante. El tratamiento antiplaquetario doble no se recomienda en estas situaciones.

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ha sido reportada muy raramente tras la administración de clopidogrel, en ocasiones después de un tratamiento corto. Esta es caracterizada por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal o fiebre. PTT es una condición potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato incluyendo plasmaféresis (intercambio de plasma).

Hemofilia Adquirida:

Se ha reportado hemofilia adquirida después de la utilización de clopidogrel. En casos confirmados de prolongación aislada del tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT, por su sigla en inglés), con o sin sangrado, debe considerarse la posibilidad de hemofilia

adquirida. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser manejados y tratados por un especialista, y debe suspenderse el clopidogrel.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: En pacientes metabolizadores lentos por la vía CYP2C19, clopidogrel a las dosis recomendadas, forma menos metabolito activo de clopidogrel y tiene un efecto menor sobre la función plaquetaria.

Los metabolizadores lentos, con síndrome coronario agudo o que van a intervención coronaria percutánea (ICP), tratados con clopidogrel en las dosis recomendadas, pueden presentar mayor tasa de eventos cardiovasculares que los pacientes con función normal de CYP2C19.

Es de esperar que el uso de fármacos que inducen la actividad del CYP2C19 dé lugar a un aumento de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y pueda potenciar el riesgo de hemorragia. Como precaución, debe desaconsejarse el uso concomitante de inductores fuertes del CYP2C19.

Hay disponibles pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 de los pacientes. Estas pruebas se pueden utilizar como una ayuda en la determinación de la estrategia terapéutica. Considerar el uso de dosis mayores de clopidogrel en pacientes con conocimiento que son metabolizadores lentos por la vía CYP2C19 disminuido.

Reacción cruzada entre Tienopiridinas

Debe evaluarse el historial de hipersensibilidad del paciente a otras tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) dado que reacciones alérgicas cruzadas con otras tienopiridinas han sido reportadas. Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas moderadas a severas tales como, rash, angioedema o reacciones hematológicas tales como trombocitopenia y neutropenia.

Pacientes que han desarrollado reacciones alérgicas y/o hematológicas previas a una tienopiridina pueden tener un incremento en el riesgo de desarrollo de la misma u otra reacción a otra tienopiridina. Se recomienda la monitorización de la reactividad cruzada

Insuficiencia renal

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal severa. Por lo tanto, clopidogrel debe ser usado con precaución en esta población.

Insuficiencia hepática

En pacientes con enfermedad hepática moderada, quienes pueden tener diátesis hemorrágica, la experiencia con clopidogrel es limitada. Por tanto, clopidogrel debe usarse con precaución en esta población de pacientes.

Excipientes

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

Aceite de ricino: Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea.

Nuevas reacciones adversas

Experiencia proveniente de los ensayos clínicos

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 44.000 pacientes, incluyendo más de 12.000 tratados durante un año o más. Clopidogrel 75 mg/día fue bien tolerado en comparación con AAS 325 mg/día en el estudio CAPRIE. En este estudio, la tolerancia global de clopidogrel fue similar a AAS, independientemente de la edad, sexo y raza.

Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A se exponen a continuación.

Trastornos hemorrágicos:

En el estudio CAPRIE la incidencia global de hemorragia en pacientes tratados tanto con clopidogrel como AAS fue la misma (9,3%). La incidencia de casos graves fue del 1,4% para clopidogrel y del 1,6% para AAS.

En pacientes que recibieron clopidogrel, la incidencia de hemorragia gastrointestinal observada fue del 2,0% y requirió hospitalización el 0,7%. En los pacientes que recibieron AAS, las tasas correspondientes fueron 2,7% y 1,1% respectivamente.

La incidencia total de otras hemorragias fue superior en el grupo de clopidogrel (7,3%) comparado con AAS (6,5%). Sin embargo, la incidencia de efectos adversos graves fue similar en ambos grupos de tratamiento (0,6% vs. 0,4%). Los efectos adversos reportados más frecuentemente en ambos grupos de tratamiento fueron: púrpura, contusiones y epistaxis. Otros efectos adversos comunicados con menos frecuencia fueron hematoma, hematuria y hemorragia ocular (principalmente conjuntival).

La incidencia de hemorragia intracraneal fue del 0,4% en pacientes que recibieron clopidogrel y del 0,5% en pacientes que recibieron AAS.

En el estudio CURE hubo un aumento en sangrados mayores y menores entre el grupo Clopidogrel + AAS comparado con el grupo placebo + AAS (respectivamente, con tasas de eventos de 3,7 % vs. 2,7 % para mayores y de 5,1% vs 2,4% para menores). Los sitios principales de sangrado mayores incluyeron el aparato gastrointestinal y en los sitios de punción arterial.

El aumento de sangrado potencialmente fatal en el grupo clopidogrel + AAS comparado al grupo placebo + AAS no fue estadísticamente significativo (2,2% vs 1,8%). No hubo diferencias entre los dos grupos en la tasa de sangrados fatales (0,2% en ambos grupos). La tasa de sangrados mayores sin riesgo de muerte fue significativamente más alta con clopidogrel + AAS comparado con placebo + AAS (1,6% vs 1,0%) y la incidencia de sangrado intracraneal fue del 0,1% en ambos grupos. El porcentaje de eventos de

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sangrados mayores con clopidogrel + AAS fue dosis- dependiente respecto a AAS (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%), igual que ocurrió con los eventos de sangrados mayores con placebo +AAS (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%).

En pacientes que interrumpieron el tratamiento más de 5 días antes de ser sometidos a cirugía de by-pass aorto-coronario, no hubo excesos en sangrados mayores en los 7 días siguientes a la intervención (4,4% para el grupo clopidogrel + AAS vs 5,3% para el grupo placebo+AAS). En los pacientes que siguieron con el tratamiento durante los 5 días previos al by-pass aorto-coronario, el porcentaje de eventos fue del 9,6% para el grupo clopidogrel + AAS y 6,3% para el grupo placebo+AAS.

En el estudio CLARITY, la incidencia de sangrados mayores (definida como hemorragia intracraneal o hemorragia asociada con una caída de la hemoglobina > 5 g/dL) fue similar entre ambos grupos (1,3% vs 1,1% para el grupo clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente). Esto fue consistente en los subgrupos de pacientes definidos por sus características basales y el tipo de fibrinolítico o terapia con heparina. La incidencia de sangrado fatal (0,8% vs 0,6% en el grupo clopidogrel

+ AAS y placebo + AAS, respectivamente) y de hemorragia intracraneal (0,5% vs 0,7% respectivamente) fue menor y similar en ambos grupos.

En el estudio COMMIT, el índice general de sangrados mayores no cerebrales o sangrados cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos (0,6% vs 0,5% en el grupo clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente).

En el estudio ACTIVE-A, la tasa de sangrado mayor en el grupo clopidogrel + AAS fue mayor que en el grupo placebo + AAS (6,7% vs 4,3%). El sangrado mayor fue sobre todo de origen extracraneal en ambos grupos (5,3% en el grupo clopidogrel + AAS; 3,5% en el grupo placebo + AAS) principalmente en el tracto gastrointestinal (3,5% vs 1,8%). Hubo un exceso de sangrado intracraneal en el grupo tratado con clopidogrel

+ AAS comparado con el grupo placebo + AAS (1,4% vs 0,8%, respectivamente). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de sangrado fatal y accidente cerebrovascular hemorrágico (0,8% y 0,6%, respectivamente) entre los grupos.

Trastornos hematológicos:

En el estudio CAPRIE se observó neutropenia severa (<0,45 G/L) en 4 pacientes (0,04%) tratados con clopidogrel y en 2 pacientes del grupo AAS (0,02%).

Dos de los 9599 pacientes que recibieron clopidogrel y ninguno de los 9586 pacientes que recibieron AAS presentaron recuentos de neutrófilos con valor cero. Aunque el riesgo de mielotoxicidad con el clopidogrel parece ser bastante bajo, se deberá tener en mente esta posibilidad cuando un paciente que recibe clopidogrel presenta fiebre u otro signo de infección.

Un caso de anemia aplásica ocurrió durante el tratamiento con clopidogrel.

La incidencia de trombocitopenia severa (<80 G/L) fue del 0,2% para clopidogrel y del 0,1% para AAS, muy raros casos de recuento de plaquetas <30G/L han sido reportados.

En los estudios CURE y CLARITY, el número de pacientes que presentaron trombocitopenia o neutropenia fue similar en los dos grupos.

A continuación, se presentan otras reacciones medicamentosas adversas clínicamente relevantes agrupadas de los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE A con una incidencia <0,1% así como todas las RAMs serias y relevantes con una incidencia <0,1 %. La siguiente calificación de frecuencia del CIOMS se usa cuando es pertinente: Muy frecuente ≥ 10 %; Frecuente ≥ 1 y <10 %; Poco frecuente $\geq 0,1$ y <1 %; Raro $\geq 0,01$ y <0,1 %; Muy raro <0,01 % y desconocida (no puede ser estimada en base a los datos disponibles).

Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico

- Poco frecuentes: cefalea, mareos y parestesia.
- Raros: vértigo.

Trastornos gastrointestinales

- Frecuentes: dispepsia, dolor abdominal y diarrea.
- Poco frecuentes: náuseas, gastritis, flatulencia, estreñimiento, vómitos, úlcera gástrica y úlcera duodenal.

Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de coagulación

- Poco frecuentes: aumento del tiempo de sangría y disminución del recuento de plaquetas.
- #### Trastornos de piel y anexos

- Poco frecuentes: rash, prurito.

Trastornos de los glóbulos blancos y del sistema reticuloendotelial (RES)

- Poco frecuentes: leucopenia, disminución del recuento de neutrófilos y eosinofilia.

Información obtenida post-comercialización

Las reacciones adversas han sido clasificadas bajo los lineamientos de órganos y sistemas. La frecuencia de las siguientes reacciones adversas no es conocida (no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo

- Casos severos de sangrado principalmente en la piel, musculoesqueléticos, ojos (conjuntival, ocular, retinal) y sangrado del tracto respiratorio; epistaxis; hematuria y hemorragia de la herida quirúrgica; casos de sangrado con consecuencias fatales (especialmente intracraneal, gastrointestinal y hemorragia retroperitoneal).
- Agranulocitosis, anemia aplásica/pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), hemofilia adquirida tipo A.

Trastornos Cardíacos

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

•Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoespástica/infarto alérgico del miocardio) dentro del contexto de reacción de hipersensibilidad ocasionada por el clopidogrel.

Trastornos del sistema inmune

- Reacciones anafilactoides, enfermedad del suero.
- Reacciones de hipersensibilidad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel).
- síndrome de insulina autoinmune, que puede conducir a hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con subtipo HLA DRA4 (más frecuente en la población japonesa).

Trastornos psiquiátricos

- Confusión, alucinaciones.

Trastornos del Sistema Nervioso

- Alteraciones del gusto, ageusia

Trastornos vasculares

- Vasculitis, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

- Broncoespasmo, neumonitis intersticial, neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales

- Colitis (inclusive colitis ulcerosa o linfocítica), pancreatitis, estomatitis.

Trastornos hepato-biliares

- Hepatitis, falla hepática aguda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Rash maculopapular, eritematoso o exfoliativo, urticaria, prurito, angioedema, dermatitis bullosa (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa aguda generalizada), síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos, rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eczema y liquen plano.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo y óseo.

- Artralgia, artritis, mialgia.

Trastornos renales y urinarios

- Glomerulopatía.

Trastornos del sistema reproductivo y seno

Ginecomastia

Trastornos Generales y en el lugar de administración

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Fiebre.

Investigaciones

Pruebas anormales de la función hepática anormal, incremento de la creatinina sérica.

Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Se han realizado estudios de reproducción en ratas en dosis de hasta 500 mg/kg al día, y en conejos en dosis de hasta 300 mg/kg al día, y no se ha demostrado evidencia de disminución de la fertilidad o daño para el feto, debidos a clopidogrel. No se dispone, sin embargo, de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Puesto que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, este medicamento no debe usarse durante el embarazo, a menos que, en opinión del médico, exista una clara necesidad.

Lactancia:

Estudios en ratas han mostrado que clopidogrel y/o sus metabolitos se excretan en la leche. Se desconoce si este compuesto se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, debe tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en consideración la importancia del medicamento para la madre lactante.

Efecto sobre la habilidad de conducir y el uso de máquinas

No se observó deterioro de la habilidad para conducir o del rendimiento psicomotor, luego de la administración de clopidogrel.

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

Finalmente, la Sala recomienda al interesado retirar del expediente los folios 453 a 456 por no tener relación con el trámite.

3.4.1.2 SYMBICORT® TURBUHALER® 160/4.5 MG/DOSIS

Expediente : 19918906
Radicado : 20221089271 / 20231174636
Fecha : 04/07/2023
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada dosis contiene: Budesonida micronizada 160 µg, fumarato de formoterol dihidratado 4.5 µg

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones: (Del Registro)

ASMA: Indicado en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años) para el tratamiento regular del asma, cuando es conveniente utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista beta2 de acción prolongada inhalados) en:

-Pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas beta2 de acción corta inhalados "según las necesidades" ó

-Pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas beta 2 de acción prolongada inhalados.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): indicado en adultos mayores de 18 años para el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC con un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) <70% del valor normal previsto (POST-BRONCODILATADOR) y antecedentes de exacerbaciones repetidas pese a un tratamiento regular con broncodilatadores.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023001704 emitido mediante Acta No. 15 de 2022 numeral 3.4.1.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20221089271 y 20231174636 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se presenta respuesta al Auto No. 2023001704 emitido mediante Acta No. 15 de 2022 numeral 3.4.1.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario, para nuevas indicaciones del producto Symbicort® Turbuhaler®, Budesonida + formoterol 160/4.5 mcg/dosis. En el mencionado Auto se realizaron requerimientos de calidad y de eficacia / seguridad para los cuales el interesado argumenta que:

En el mencionado Auto se realizaron requerimientos de eficacia y seguridad, con respecto a los cuales el interesado soporta su argumentación en las recomendaciones de la guía GINA y en los resultados de los estudios SIGMA 1 y 2, estudios analizados previamente.

La Sala considera que el interesado no logra desvirtuar el concepto de la Sala en el sentido de que la administración de la asociación Budesonida + formoterol a demanda no es superior al uso continuo de corticoide a dosis baja, dado que el potencial beneficio del modesto ahorro en el uso de corticoides no justifica un menor control de los síntomas de la enfermedad con el uso de la asociación; tampoco explica cuál es la relevancia clínica de la diferencia marginal del uso de la asociación en pacientes con asma leve con respecto al uso de agonista beta-2 de corta acción. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la ampliación de indicaciones para el producto de la referencia.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1 TECENTRIQ®

Expediente : 20145962
Radicado : 20201256457 / 20231153646
Fecha : 09/06/2023
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada vial de 20 ml contiene 1200 mg de atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Carcinoma pulmonar no microcítico:

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

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

Carcinoma hepatocelular

3.Tecentriq en combinación con Bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable (CHC) que no son candidatos a otras terapias no farmacológicas y no han recibido terapia sistémica previa.

Cáncer de mama triple negativo (CMTN)

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

Carcinoma pulmonar no microcítico incipiente

5.Tecentriq en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante después de la resección y de la quimioterapia con un derivado del platino en pacientes con carcinoma pulmonar no

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

microcítico (CPNM) cuyos tumores tengan expresión del PD-L1 en ≥ 1 % de las células tumorales (CT)

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

Cáncer pulmonar microcítico

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023001680 emitido mediante Acta No. 11 de 2022 numeral 3.4.2.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231153646 se solicita evaluación respuesta al Auto No. 2023001680 emitido mediante Acta No. 11 de 2022 numeral 3.4.2.3. SEMNNIMB para atezolizumab solución inyectable 1200 mg/20 ml (Tecentriq®). El interesado solicita modificación de indicaciones y de dosificación.

La Sala solicitó al interesado “...la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información más actualizada del estudio IMpassion 031 en el que incluya resultados de variables de relevancia clínica, entre ellas la evaluación de calidad de vida”.

El interesado nos allega como respuesta actualización de la información con corte de datos clínicos (FCD) del 3 de abril de 2020, IMpassion031 alcanzó su desenlace coprimario de mejoría de la RCap (respuesta completa anatomopatológica) en la población por intención de tratar (IDT): la RCap fue 57,6% en el grupo Atezo+nP-AC y 41,1% en el grupo PI+nP-AC (diferencia 16,5 puntos porcentuales; $p=0,0044$; nivel de significancia 0,0184).

Análisis actualizado descriptivo de los desenlaces de eficacia de febrero 1 de 2021, con una mediana de seguimiento de 26,6 meses en el grupo Atezo+nP-AC y 23,4 meses en el grupo el grupo PI+nP-AC. Aunque los datos seguían siendo inmaduros debido al bajo número de eventos, este análisis actualizado también sugirió un beneficio aun no estadísticamente significativo sobre los desenlaces supervivencia sin eventos (SVSE), supervivencia sin de cáncer (SVSC) y SG en el grupo del medicamento.

Luego de una mediana de seguimiento de 39,4 meses en el grupo PI+nP-AC y 40,2 meses en el grupo Atezo+nP-AC, el análisis final para variables de eficacia se alcanzó el 28 de septiembre de 2022.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

SVSE 41 (24,4%) eventos grupo placebo vs 31 (18,8%) grupo atezo HR estratificado (IC95%) 0,76 (0,47; 1,21). SVSC 31 (20,3%) eventos grupo placebo Vs 24 (15,5%) HR estratificado (IC95%) 0,76 (0,44; 1,30). SG 28 (16,7%) eventos grupo placebo vs 16 (9,7%) eventos grupo atezo HR estratificado (IC95%) 0,56 (0,30; 1,04).

Ningún resultado para estas variables clínicas fue estadísticamente significativo.

Se realizó análisis de calidad de vida en los dos grupos para evaluar síntomas relacionados con el tratamiento y en el funcionamiento cognitivo y social, donde no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la ampliación de la indicación *“TECENTRIQ® en combinación con nab-paclitaxel y quimioterapia antraciclínica, está indicado para el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (CMTN) temprano o localmente avanzado”* para el producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala encuentra que en el análisis final de sobrevida global del estudio IMpassion130 no se evidenció diferencias estadísticamente significativa de administrar atezolizumab + nab-paclitaxel (A + nP) o placebo + nab-paclitaxel (P + nP), en pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico que no han recibido previamente quimioterapia; por lo tanto, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio al titular del producto de la referencia, con el fin de que presente un análisis del balance beneficio-riesgo a la luz de los resultados de los estudios clínicos actualizados y que explique las razones por las cuales solicitó el retiro voluntario de esta indicación en algunas agencias reguladoras de referencia.

3.4.2.2 POLIVY®

Expediente : 20167788
Radicado : 20221113396 / 20231193544
Fecha : 21/07/2023
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial contiene 140 mg de Polatuzumab Vedotina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023006045 emitido mediante Acta No. 01 de 2023 numeral 3.4.2.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

Acta No. 21 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 los Radicados 20221113396/20231193544 referente al producto Polivy®, principio activo polatuzumab vedotina 140 mg/vial, para la indicación “... en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (Pola+R-CHP) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) sin tratamiento previo”, la Sala encuentra que el interesado presenta respuesta al auto emitido en Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.3., en donde allega datos con 12 meses de seguimiento adicional del estudio GO39942 (POLARIX), en el que básicamente la supervivencia sin progresión (SVSP) en los dos brazos de tratamiento: R-CHOP y Pola+R-CHP mantienen una discreta tendencia a favor de Pola+R-CHP (32.6% vs 26.8%, HR 0.76, IC 95% 0.6 a 0.97, p 0.029), sin que se aprecie una tendencia favorable en la sobrevida global, dado que en el seguimiento adicional se presentaron 64 eventos de muerte (14.5%) en el grupo Pola+R-CHP vs 67 muertes (15.3%) en el grupo R-CHOP, sin separación de las curvas de Kaplan Meier.

El interesado argumenta que “la SVSP es un desenlace clínicamente significativo y es el más útil para medir el beneficio del tratamiento en primera línea del LDLBG, porque el tratamiento puede curar estos pacientes, lo que no ocurre con muchos otros tipos de cáncer”; que el estudio no tiene el suficiente poder para la evaluación de la sobrevida global (SVG); y que a pesar de tener un seguimiento de 40 meses la madurez de la SVG es baja, que en un contexto curativo requeriría un seguimiento mucho más largo.

Con base en el análisis de la información, la Sala considera que, aunque teóricamente se puede proponer una posible correlación entre la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global, para este caso no se ha demostrado con estudios la verdadera correlación de los resultados mencionados, además el beneficio observado de polatuzumab vedotina en SVPS sigue siendo marginal sin que observe una tendencia de favorabilidad en sobrevida global.

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

3.4.2.3 TALTZ®

Expediente : 20112702
Radicado : 20221056487 / 20231199363
Fecha : 27/07/2023
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición: Cada jeringa prellenada o inyector(dispositivo) prellenado contiene 80 mg de Ixekizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Psoriasis en placa:

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Taltz (ixekizumab) está indicado para el tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica:

Taltz (ixekizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a modificadores de la enfermedad (FAMES) de síntesis o agentes anti TNF alfa.

Espondiloartritis axial:

Espondilitis anquilosante (espondiloartritis axial radiográfica):

Taltz (ixekizumab) está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica:

Taltz (ixekizumab) está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación confirmados por un aumento de la proteína C reactiva (PCR) y/o por resonancia magnética (RM) que no han respondido adecuadamente a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023006044 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 numeral 3.4.2.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20221056487 / 20231199363 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se presenta respuesta al Auto No. 2023006044 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 numeral 3.4.2.3., SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de las modificaciones para producto Ixekizumab (Taltz®).

La Sala encuentra que el interesado presenta información actualizada del estudio I1F-MC-RHCD (NCT03073200), en el que reporta resultados con 108 semanas de seguimiento, al cabo de las cuales se mantiene la eficacia y no han surgido nuevas señales de seguridad. Por lo anterior la Sala recomienda aprobar la indicación con ampliación de grupo etario de 6 a 18 años de edad.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones del producto de la referencia con la siguiente información así:

Psoriasis en placa en adultos:

Taltz® (ixekizumab) está indicado para el tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Psoriasis en placas pediátrica

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Taltz® (ixekizumab) está indicado como tratamiento alternativo de la psoriasis en placas de moderada a severa en niños desde 6 años y con un peso corporal de al menos 25 kg y en adolescentes que son candidatos a tratamientos sistémicos.

Artritis psoriásica:

Taltz® (ixekizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a modificadores de la enfermedad (FAMEs) de síntesis o agentes anti TNF alfa.

Espondiloartritis axial:

Espondilitis anquilosante (espondiloartritis axial radiográfica):

Taltz® (ixekizumab) está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica:

Taltz® (ixekizumab) está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación confirmados por un aumento de la proteína C reactiva (PCR) y/o por resonancia magnética (RM) que no han respondido adecuadamente a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Nueva dosificación

Posología y modo de administración

Este medicamento se ha de utilizar bajo la dirección y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que está indicado.

Posología

Psoriasis en placas en adultos

La dosis recomendada es de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguida de 80 mg en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, luego 80 mg cada 4 semanas. (Q4W)

Psoriasis en placas pediátrica (a partir de los 6 años)

No hay datos disponibles de eficacia y seguridad en niños menores de 6 años.

La dosis recomendada para niños con un peso corporal mayor a 50 kg es de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas.

La dosis recomendada para niños con un peso corporal de al menos 25 kg es de 80 mg en la semana 0, seguida de 40 mg cada 4 semanas.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas. Para pacientes con artritis psoriásica

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en coexistencia de psoriasis en placas, de moderada a grave, use el régimen de dosis para la psoriasis en placas.

Espondiloartritis axial (radiográfica y no radiográfica)

La dosis recomendada es de 160 (dos inyecciones de 80 mg) por inyección subcutánea en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas.

En los pacientes que no muestren una respuesta tras 16 a 20 semanas de tratamiento, se debe considerar interrumpir el tratamiento para todas las indicaciones (psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondiloartritis axial). Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio pueden posteriormente mejorar con un tratamiento continuado más allá de las 20 semanas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) No es necesario un ajuste de la dosis. La información en pacientes ≥ 75 años es escasa.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha estudiado TALTZ en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

Artritis psoriásica pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Taltz en niños ni adolescentes de 2 a menos de 18 años en el tratamiento de la artritis psoriásica (una categoría de artritis idiopática juvenil). No se dispone de datos.

El uso de Taltz en niños menores de 2 años para la indicación de artritis psoriásica no es relevante. Forma de administración

Vía subcutánea.

TALTZ se administra por inyección subcutánea. Los lugares de inyección se pueden alternar. En la medida de lo posible, se deben evitar como lugares de inyección las zonas de la piel que muestren signos de psoriasis. La solución/jeringa/injector (dispositivo) no se debe agitar.

Si el profesional sanitario lo considera apropiado, los pacientes se pueden autoinyectar TALTZ tras una formación adecuada en la técnica de inyección subcutánea. Sin embargo, el médico debe garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes. En el prospecto (inserto) y en el manual de usuario se encuentran amplias instrucciones para la administración.

Las dosis inferiores a 80 mg que requieren preparación de la dosis solo se deben administrar por un profesional sanitario. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección de Instrucciones de uso, manipulación y eliminación.

Nuevas precauciones y advertencias

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

El tratamiento con TALTZ está asociado a un aumento de la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior, candidiasis oral, conjuntivitis e infecciones por tiña

TALTZ se debe usar con precaución en pacientes con infección crónica clínicamente importante o un historial de infección recurrente. Se debe indicar al paciente que consulte al médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. Si se desarrollan tales infecciones, se debe hacer un seguimiento estrecho a los pacientes e interrumpir TALTZ si el paciente no responde al tratamiento estándar o la infección llega a ser grave. No se debe continuar con TALTZ hasta que la infección se resuelva.

TALTZ no se debe administrar a pacientes con tuberculosis activa (TB). Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con TALTZ en los pacientes con TB latente.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad incluyendo algunos casos de anafilaxia, angioedema y urticaria y en raras ocasiones reacciones graves de hipersensibilidad tardías (10-14 días tras la inyección) incluyendo urticaria generalizada, disnea y títulos altos de anticuerpos. Si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con TALTZ e iniciar la terapia adecuada. Enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

Se han notificados casos de novo o exacerbaciones de enfermedad inflamatoria intestinal con ixekizumab. No se recomienda el uso de ixekizumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Se debe suspender el tratamiento con ixekizumab si el paciente desarrolla signos y síntomas de enfermedad inflamatoria intestinal o presenta una exacerbación de la enfermedad preexistente y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Inmunizaciones

TALTZ no se debe administrar simultáneamente con vacunas elaboradas con microorganismos vivos. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas elaboradas con microorganismos vivos; no existen datos suficientes sobre la respuesta a vacunas inactivadas.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 80 mg de dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia Mujeres en edad fértil

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 10 semanas después del tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de TALTZ en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección Datos Preclínicos Sobre Seguridad). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de TALTZ en el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si ixekizumab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistemáticamente tras la ingestión. Sin embargo, ixekizumab se excreta a niveles bajos en la leche de monos cynomolgus. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con TALTZ tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ixekizumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Nuevas reacciones adversas Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de la inyección (15.5%) e infecciones del tracto respiratorio superior (16.4%) (con mayor frecuencia nasofaringitis).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de los estudios clínicos y estudios poscomercialización (Tabla 13) se presentan según la clasificación de órganos de MedDRA. Dentro de cada órgano y sistema, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con las más frecuentes primero. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad. Además, las categorías de frecuencia para cada reacción adversa se basan en los siguientes criterios:

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 ($< 1/10.000$).

Un total de 8956 pacientes han sido tratados con TALTZ durante estudios enmascarados y abiertos en psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, y otras enfermedades autoinmunes. De éstos, 6385 pacientes se expusieron a TALTZ durante al menos un año, lo que representa de forma acumulada una exposición de 19.833 paciente adulto-año, Y 196 niños que representan de forma acumulada una exposición de 207 paciente-año.

Tabla 13. Lista de las reacciones adversas en los estudios clínicos y estudios post comercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
	Frecuentes	Infección por tiña, Herpes simple
	Poco frecuentes	Gripe, Rinitis, Candidiasis oral, Conjuntivitis, Celulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia, Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuentes	Angioedema
	Raras	Anafilaxia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
	Poco frecuentes	Enfermedad inflamatoria intestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria, Erupción, Eccema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el sitio de la inyección más frecuentes fueron eritema y dolor. Estas reacciones fueron principalmente de intensidad leve a moderada y no conllevaron a la interrupción de TALTZ.

En los estudios de psoriasis en placas en adultos, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en pacientes con un peso corporal < 60 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 60 kg (25% vs. 14% para los grupos Q2W y Q4W combinados). En los estudios de artritis psoriásica, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 100 kg (24% vs. 13% para los grupos Q2W y Q4W combinados). En los estudios de espondiloartritis axial, las reacciones en el lugar de la inyección fueron similares en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 100 kg (14% vs. 9% para los grupos Q2W y Q4W combinados). El aumento de la frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección en los grupos Q2W y Q4W combinados no provocó un aumento de las interrupciones en los estudios de psoriasis en placas, artritis psoriásica o espondiloartritis axial.

Infecciones

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el período controlado por placebo, de los estudios clínicos de fase III de psoriasis en placas en adultos, se notificaron infecciones en el 27.2 % de los sujetos tratados con TALTZ hasta las 12 semanas en comparación con el 22.9 % de los sujetos tratados con placebo.

La mayoría de las infecciones se consideraron no graves y de intensidad leve a moderada, la mayoría no necesitó interrupción del tratamiento. Se produjeron infecciones graves en 13 (0,6 %) de los sujetos tratados con TALTZ y en 3 (0,4 %) de los sujetos tratados con placebo (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). Las infecciones se notificaron durante todo el período del tratamiento en el 52.8% de los pacientes tratados con TALTZ (46,9 por 100 paciente-año). En el 1,6 % de los pacientes tratados con TALTZ (1,5 por 100 paciente-año) se notificaron infecciones graves.

Las tasas de infección observadas en los estudios clínicos de artritis psoriásica y espondiloartritis axial fueron similares a las observadas en los estudios de psoriasis en placas a excepción de la frecuencia de gripe y conjuntivitis, reacciones adversas que fueron frecuentes en pacientes con artritis psoriásica.

Valoración en laboratorio de neutropenia y trombocitopenia.

En los estudios de psoriasis en placas, el 9% de los pacientes que recibieron TALTZ desarrollaron neutropenia. En la mayoría de los casos, el recuento de neutrófilos en sangre fue ≥ 1.000 células/mm³.

Estos niveles de neutropenia pueden persistir, fluctuar o ser transitorios. El 0,1 % de los pacientes que recibieron TALTZ, mostraron un recuento de neutrófilos < 1.000 células/mm³. En general, la neutropenia no necesitó la interrupción de TALTZ. El 3% de los pacientes expuestos a TALTZ pasaron de un valor de plaquetas normal en el nivel basal a un valor de plaquetas entre ≥ 75.000 células/mm³ a < 150.000 células/mm³. La trombocitopenia puede persistir, fluctuar o ser transitoria.

La frecuencia de neutropenia y trombocitopenia en los estudios clínicos de artritis psoriásica y espondiloartritis axial es similar a la observada en los estudios de psoriasis en placas.

Inmunogenicidad

Aproximadamente el 9-17% de los pacientes con psoriasis en placas tratados con TALTZ a la dosis terapéutica recomendada, desarrollaron anticuerpo antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y no asociados con reducción de la respuesta clínica de hasta 60 semanas de tratamiento.

Sin embargo, aproximadamente el % de los pacientes tratados con TALTZ tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados que se asociaron a concentraciones bajas de fármaco y a respuesta clínica reducida.

Aproximadamente el 11% de los pacientes tratados con TALTZ con artritis psoriásica a la dosis terapéutica recomendada hasta 52 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y aproximadamente el 8% tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados. No se observó ninguna asociación aparente entre la presencia

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de anticuerpos neutralizantes y el impacto sobre la concentración o eficacia del fármaco. En los pacientes pediátricos con psoriasis tratados con Taltz a la dosis terapéutica recomendada hasta 12 semanas, 21 pacientes (18%) desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente la mitad fueron a títulos bajos y 5 pacientes (4%) tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados asociados con concentraciones bajas de fármaco. No hubo asociación con la respuesta clínica ni con efectos adversos.

El 5,2% de los pacientes tratados con Taltz con espondilitis anquilosante a la dosis terapéutica recomendada hasta 16 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos, y el 1,5% (3 pacientes) tuvieron anticuerpos neutralizantes (AcN). En estos 3 pacientes, las muestras positivas para AcN tenían concentraciones bajas de ixekizumab y ninguno de estos pacientes alcanzó una respuesta ASAS40. El 8,9% de los pacientes tratados con Taltz con espondiloartritis axial no radiográfica a la dosis terapéutica recomendada durante un máximo de 52 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, todos ellos a títulos bajos; ningún paciente tuvo anticuerpos neutralizantes y no se observó ninguna asociación aparente entre la presencia de anticuerpos antifármaco y la concentración, eficacia o seguridad del fármaco.

En ninguna de las indicaciones se ha establecido con claridad una asociación entre inmunogenicidad y acontecimientos adversos que aparecieron con el tratamiento.

Población pediátrica

El perfil de seguridad observado en los niños con psoriasis en placas tratados con Taltz cada 4 semanas es consistente con el perfil de seguridad de los pacientes adultos con psoriasis en placas, con la excepción de las frecuencias de conjuntivitis, gripe y urticaria, que fueron frecuentes. La enfermedad inflamatoria intestinal también fue más frecuente en los pacientes pediátricos, aunque seguía siendo poco frecuente. En el ensayo clínico pediátrico, la enfermedad de Crohn se produjo en el 0,9% de los pacientes del grupo de Taltz y en el 0% de los pacientes del grupo de placebo durante las 12 semanas del período controlado por placebo. La enfermedad de Crohn se produjo en un total de 4 pacientes tratados con Taltz (2,0%) durante la combinación del período controlado con placebo y el de mantenimiento del ensayo clínico pediátrico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a reportar las sospechas de reacciones adversas.

Nuevas interacciones

En los estudios de psoriasis en placas no se ha evaluado la seguridad de TALTZ en combinación con otros agentes inmunomoduladores o con fototerapia.

En los análisis farmacocinéticos de la población, la eliminación de ixekizumab no se vio afectada por la administración concomitante de corticosteroides orales, AINE, sulfasalazina o metotrexato.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sustratos de citocromo P450

Los resultados de un estudio de interacción en pacientes con psoriasis de moderada a grave determinaron que la administración durante 12 semanas de ixekizumab con sustancias metabolizadas por CYP3A4 (p. ej. midazolam), CYP2C9 (p. ej. warfarina), CYP2C19 (p. ej. omeprazol), CYP1A2 (p. ej. cafeína) o CYP2D6 (p. ej. dextrometorfano) no tiene impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de estas sustancias.

3.8 ACLARACIONES

3.8.1. Cabometyx® 20 mg Tabletas Recubiertas Cabometyx® 40 mg Tabletas Recubiertas Cabometyx® 60 mg Tabletas Recubiertas

Expediente : 20172869
Radicado : 20221195243 / 20231298614
Fecha : 24/11/2023
Interesado : Ipsen Colombia S.A.S/Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.

Solicitud: Ipsen Colombia S.A.S y el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora una aclaración del concepto del Acta No. 14 de 2023, numeral 3.4.1.1, teniendo en cuenta lo siguiente:

Que mediante radicado No. 20221195243 se solicitó la aprobación de la siguiente información:

INDICACION ACTUAL	AMPLIACION DE INDICACIONES
CABOMETYX® está indicado en el tratamiento de carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular	CABOMETYX® está indicado en el tratamiento de carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular <u>CABOMETYX® en combinación con Nivolumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer renal avanzado</u>

- Aprobación de la actualización y modificación de información de seguridad en los ítems de Dosificación, Precauciones y advertencias, Reacciones Adversas e Interacciones; tal y como se describe en el formato para Presentación y Evaluación de Modificaciones al Registro Sanitario para La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos (Código ASS-RSA-FM062).

- Aprobación de la actualización de la Información para Prescribir Referencia EMA SmPC Versión 6, Revisión Local del texto Versión 4 Julio 2022. (Ver folios 106 a 140 en el Dossier Completo 1).

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Aprobación Inserto Referencia EMA SmPc Versión 6, Revisión Local del texto Version 4 Julio 2022 (Ver folios 141 a 150 en el Dossier Completo 1).

De la misma forma el interesado aclaró: Que en paralelo se encuentra en trámite de ampliación de indicación “CABOMETYX® está indicado como monoterapia para el tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con Sorafenib” con radicado No. 20221104503 del 3 de junio de 2022.

Que mediante concepto emitido en el acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte, numeral 3.4.1.5, se indicó:

(...), (...)

Por lo tanto, se solicita a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora conceptuar sobre los ítems restantes, siendo estos:

- Aprobación de la actualización y modificación de información de seguridad en los ítems de **Indicaciones, Dosificación, Precauciones y advertencias, Reacciones Adversas e Interacciones**; tal y como se describe en el formato para Presentación y Evaluación de Modificaciones al Registro Sanitario para La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos (Código ASS-RSA-FM062).

- Aprobación de la actualización de la Información para Prescribir Referencia EMA SmPC Versión 6, Revisión Local del texto Versión 4 Julio 2022. (Ver folios 106 a 140 en el Dossier Completo 1).

- Aprobación Inserto Referencia EMA SmPc Versión 6, Revisión Local del texto Version 4 Julio 2022 (Ver folios 141 a 150 en el Dossier Completo 1).

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2023, numeral 3.4.1.1 SEMNNIMB, en el sentido de aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nuevas indicaciones

- **Carcinoma de Células Renales (CCR)**

CABOMETYX® está indicado como monoterapia en el tratamiento de carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular.

CABOMETYX®, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias especiales y precauciones de uso

Dado que la mayoría de las reacciones adversas pueden manifestarse en las fases iniciales del tratamiento, el médico debe evaluar al paciente cuidadosamente durante las primeras ocho semanas de tratamiento para determinar si está justificado modificar la dosis. Entre las reacciones que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritrodisestesia

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

palmo-plantar (EPP), proteinuria, y reacciones adversas gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea, vómitos).

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir de forma temporal la interrupción o reducción de la dosis de la terapia con cabozantinib.

En el carcinoma de células renales después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis a consecuencia de un acontecimiento adverso (AA) se produjeron en un 59,8% y 70%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico pivotal (METEOR). En el 19,3% de los pacientes se precisaron dos reducciones de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 55 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 38 días. En el carcinoma de células renales sin tratamiento previo indicación no aprobada en Colombia, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en un 46% y un 73%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (CABOSUN).

Cuando cabozantinib se administra en combinación con nivolumab en el carcinoma de células renales avanzado de primera línea, la reducción de la dosis y la interrupción de la dosis de cabozantinib a consecuencia de un AA se produjo en un 54,1% y un 73,4% de pacientes en el ensayo clínico (CA2099ER). Se precisaron dos reducciones de dosis en el 9,4% de pacientes. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 106 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 68 días.

Hepatotoxicidad

Se han observado con frecuencia anomalías en las pruebas de función hepática (aumentos en la alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina) en pacientes tratados con cabozantinib. Se recomienda realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con cabozantinib y controlarlo de cerca durante el tratamiento. Para los pacientes con desmejora de las pruebas de función hepática que se consideran relacionadas con el tratamiento con cabozantinib (es decir, donde no hay una causa alternativa), se debe seguir el consejo de modificación de la dosis en la Tabla 1. (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

Cuando cabozantinib se administra en combinación con nivolumab, se ha notificado mayor frecuencia de elevaciones de ALT y AST de grado 3 y 4 relacionados con la monoterapia con cabozantinib en pacientes con CCR avanzado. Deben controlarse las enzimas hepáticas antes del inicio del tratamiento y periódicamente a lo largo del mismo. Se deben seguir las guías de manejo clínico para ambos medicamentos.

El cabozantinib se elimina principalmente por vía hepática. Se recomienda un control más estricto de la seguridad general en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Una mayor proporción relativa de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) desarrolló encefalopatía hepática con el tratamiento con cabozantinib. Cabometyx no se recomienda para uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Perforaciones y fístulas

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han observado perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI) graves, en ocasiones mortales, con cabozantinib. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, diverticulitis, o apendicitis), infiltración tumoral en el tracto gastrointestinal, o complicaciones de intervenciones gastrointestinales anteriores (especialmente si están asociadas con el retraso de la cicatrización o una cicatrización incompleta) se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib y monitorizar atentamente con posterioridad para detectar la aparición de síntomas de perforaciones y fístulas, incluidos abscesos y sepsis. La incidencia de diarrea persistente o recurrente durante el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de fístula anal. La administración de cabozantinib debe interrumpirse en pacientes que sufran una perforación o fístula gastrointestinal que no pueda ser tratada de forma adecuada.

Trastornos Gastrointestinales

Algunas de las reacciones adversas gastrointestinales reportadas con más frecuencia fueron diarrea, náuseas/vómitos, disminución del apetito y estomatitis/dolor bucal (ver sección “Reacciones Adversas”). Se debe establecer un tratamiento médico inmediato, incluida la atención de apoyo con antieméticos, antidiarreicos o antiácidos, para prevenir la deshidratación, los desequilibrios electrolíticos y la pérdida de peso. Se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis, o la suspensión permanente de cabozantinib en caso de reacciones adversas gastrointestinales significativas persistentes o recurrentes.

Eventos tromboembólicos

Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluido tromboembolismo pulmonar, y casos de tromboembolismo arterial con cabozantinib. Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen infarto de miocardio agudo o cualquier otra complicación tromboembólica arterial clínicamente significativa.

Hemorragia

Se han observado casos de hemorragia grave con la utilización de cabozantinib. Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado considerable antes del inicio del tratamiento se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. No se debe administrar cabozantinib a pacientes que presenten hemorragias considerables o estén en riesgo de sufrirlas.

El estudio de cabozantinib en combinación con nivolumab en primera línea en CCR avanzado (CA2099ER) excluyó pacientes con anticoagulantes a dosis terapéuticas.
Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la ruta del VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar

cabozantinib, se debe considerar cuidadosamente este riesgo en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Complicaciones en la cicatrización

Se han observado complicaciones en la cicatrización con la utilización de cabozantinib. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir como mínimo 28 días antes de la fecha de intervenciones quirúrgicas programadas, incluida cirugía o procedimientos dentales invasivos. La decisión de reiniciar el tratamiento con cabozantinib después de la intervención, se debe basar en la evaluación clínica de que se produzca una cicatrización adecuada de la herida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con complicaciones de cicatrización de las heridas que requieran intervención médica.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluyendo crisis hipertensivas con la utilización de cabozantinib. La presión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. Durante el tratamiento con cabozantinib, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis de cabozantinib se debe suspender, en caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos, hasta que se controle la presión arterial, después de lo cual se puede reanudar cabozantinib a una dosis reducida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de hipertensión grave y persistente pese al uso de tratamiento antihipertensivo y reducción de la dosis de cabozantinib.

La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de crisis hipertensiva.

Osteonecrosis

Se han observado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) con la utilización de cabozantinib. Antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib, se debe realizar un examen oral, que debe repetirse periódicamente durante el tratamiento. Se deben proporcionar instrucciones sobre higiene oral a los pacientes. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib debe suspenderse como mínimo 28 días antes de la fecha programada para procedimientos odontológicos invasivos o cirugía odontológica. Se debe proceder con precaución en el caso de pacientes que reciban agentes asociados con la osteonecrosis mandibular, como los bisfosfonatos. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que experimenten ONM.

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP)

Se han observado casos de síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con la utilización de cabozantinib. Si el SEPP es grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con cabozantinib. El tratamiento con cabozantinib debe reanudarse a la dosis más baja una vez que el SEPP se ha resuelto hasta grado 1.

Proteinuria

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han observado casos de proteinuria con la utilización de cabozantinib. Los niveles de proteína en la orina se deben monitorizar con regularidad durante el tratamiento con cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han observado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con la utilización de cabozantinib. Este síndrome se debe considerar en cualquier paciente que presente múltiples síntomas, incluidos convulsiones, cefalea, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con SEPR.

Prolongación del intervalo QT

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos, o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia, o trastornos electrolíticos. Cuando se utiliza cabozantinib, se debe considerar la monitorización periódica con ECG durante el tratamiento y de electrolitos (calcio, potasio y magnesio séricos).

Alteración tiroidea

En todos los pacientes se recomienda la medición inicial en laboratorio de la función tiroidea. Los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo preexistente se deben tratar según la práctica clínica estándar antes del inicio del tratamiento con cabozantinib. Todos los pacientes se deben vigilar estrechamente para detectar signos y síntomas de alteración tiroidea durante el tratamiento con cabozantinib. La función tiroidea se debe controlar periódicamente durante el tratamiento con cabozantinib. Los pacientes que desarrollan alteración tiroidea deben tratarse según práctica clínica estándar.

Anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio

Cabozantinib se ha asociado con una mayor incidencia de anomalías electrolíticas (que incluyen hipo e hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia). Se recomienda controlar los parámetros bioquímicos durante el tratamiento con cabozantinib y, si es necesario, instaurar la terapia restitutiva adecuada de acuerdo con la práctica clínica habitual. Los casos de encefalopatía hepática en pacientes con CHC se pueden atribuir al desarrollo de alteraciones electrolíticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de dosis o la interrupción permanente de cabozantinib en caso de anomalías significativas persistentes o recurrentes.

Inductores e inhibidores de CYP3A4

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, dio como resultado un incremento en la exposición plasmática de cabozantinib. Se debe proceder con precaución cuando

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cabozantinib se administre de forma conjunta con agentes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, dio como resultado una reducción de la exposición plasmática de cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración crónica de agentes que sean inductores potentes de CYP3A4 con cabozantinib.

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp), en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe advertir a los pacientes, acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib.

Inhibidores de MRP2

La administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina).

Advertencias sobre excipientes

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

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

Nueva dosificación y grupo etario

Posología

El tratamiento con CABOMETYX® se debe iniciar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

Cabometyx como monoterapia

La dosis recomendada de CABOMETYX®, tanto para tratamiento de carcinoma de células renales es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

Cabometyx en combinación con nivolumab en el CCR avanzado en primera línea

La dosis recomendada de CABOMETYX es 40 mg diarios en combinación con nivolumab administrado por vía intravenosa a 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El tratamiento con nivolumab debe continuar hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad (para la posología, consulte la ficha técnica de nivolumab).

Modificación del tratamiento

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis del tratamiento con CABOMETYX® (ver la Tabla 1). Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios.

Cuando Cabometyx se administra en combinación con nivolumab, se recomienda reducir la dosis a 20 mg de Cabometyx diarios, y posteriormente a 20 mg en días alternos (para la modificación del tratamiento recomendada para nivolumab, consulte la ficha técnica de nivolumab).

Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2, según la clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, por sus siglas en inglés). Se recomienda reducir la dosis en caso de eventos que, de persistir, podrían volverse graves o intolerables.

Si un paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar esa dosis olvidada si faltan menos de 12 horas antes de la siguiente dosis.

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis de CABOMETYX® según las reacciones adversas

Reacción adversa e intensidad	Modificación del tratamiento
Reacciones adversas de grado 1 y de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente.	Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis. Considerar complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado.
Reacciones adversas de grado 2 que sean intolerables y que no se puedan tratar con una reducción de la dosis o medidas terapéuticas de apoyo	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis
Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica).	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida
Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento. Instaurar medidas terapéuticas adecuadas. Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir permanentemente la administración de CABOMETYX®.
Elevación de las enzimas hepáticas para pacientes con CCR tratados con CABOMETYX® en combinación con nivolumab	
ALT o AST > 3 veces el LSN pero ≤ 10 veces el LSN sin bilirrubina total simultánea ≥ 2 veces el LSN	Interrumpir CABOMETYX y nivolumab hasta que estas reacciones adversas se hayan resuelto a Grado ≤ 1 Se puede valorar la terapia con corticosteroides si se sospecha de reacción inmuno-relacionada (consultar la ficha técnica de nivolumab). Después de la recuperación se puede

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	valorar reiniciar con un único medicamento o secuencialmente con ambos medicamentos. Si se reinicia con nivolumab, consultar la ficha técnica de nivolumab.
ALT o AST > 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con bilirrubina total simultánea $\geq$ 2 veces el LSN	Discontinuar de forma permanente CABOMETYX y nivolumab. Se puede valorar la terapia con corticosteroides si se sospecha de reacción inmuno-relacionada (consultar la ficha técnica de nivolumab).

Nota: La clasificación de los grados de toxicidad está de conformidad con los criterios de terminología del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4).

Medicamentos concomitantes

Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe evitar el uso crónico concomitante de inductores potentes de CYP3A4 (ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Se debe considerar la selección de un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inducción o inhibición de CYP3A4 sea bajo o nulo.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se recomienda un ajuste específico de la dosis de cabozantinib en pacientes de edad avanzada ($\geq$ 65 años).

Raza

Existe poca experiencia de uso en pacientes no caucásicos.

Insuficiencia renal

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere ajuste de dosis. Dado que solo se dispone de datos limitados para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Plugh B), no se pueden realizar recomendaciones de dosis. En estos pacientes se recomienda una estrecha monitorización de la seguridad global (ver las secciones advertencias especiales y precauciones de uso y propiedades farmacocinéticas). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Plugh C), por lo que cabozantinib no está recomendado en estos pacientes (ver sección de propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia cardiaca

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia cardiaca son limitados. No es posible hacer recomendaciones de dosificación específicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de cabozantinib en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles al respecto.

Modo de administración

CABOMETYX® es para administración por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros y sin triturar. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que no ingieran ningún alimento durante al menos 2 horas antes de tomar **CABOMETYX®** y una hora después de hacerlo.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre cabozantinib Inhibidores e inductores de CYP3A4

La administración de ketoconazol, inhibidor potente de CYP3A4 (400 mg diarios durante 27 días), a voluntarios sanos redujo el aclaramiento de cabozantinib (un 29%) e incrementó la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 38 %. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de pomelo) y cabozantinib debe hacerse con precaución.

La administración de rifampicina, inductor potente de CYP3A4 (600 mg diarios durante 31 días), a voluntarios sanos incrementó el aclaramiento de cabozantinib (4,3 veces) y redujo la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 77%. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales con hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) con cabozantinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días) con una dosis única de 100 mg de cabozantinib a voluntarios sanos no provocó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática (AUC) de cabozantinib. No está indicado el ajuste de la dosis al administrar de forma conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBP, antagonistas de los receptores H₂, y antiácidos) con cabozantinib.

inhibidores de MRP2

Los datos de estudios in vitro demuestran que cabozantinib es un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib.

Quelantes de las sales biliares

Los quelantes de las sales biliares, como la colestiramina y el colesevelam, pueden interactuar con cabozantinib y afectar a la absorción (o reabsorción), ocasionando una reducción potencial de la exposición (ver “Propiedades farmacocinéticas”). Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales.

Efecto de cabozantinib sobre otros medicamentos

No se ha investigado el efecto de cabozantinib sobre la farmacocinética de esteroides anticonceptivos. Dado que no puede garantizarse que no se produzcan cambios sobre el efecto anticonceptivo, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional, como un método de barrera.

El efecto de cabozantinib en la farmacocinética de warfarina no se ha estudiado. Puede ser posible una interacción con warfarina. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de INR.

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor (IC₅₀ = 7,0 µM), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe prevenir a los pacientes acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con cabozantinib. Igualmente, las parejas de sexo femenino de pacientes varones que reciban cabozantinib también deben evitar quedar embarazadas. Tanto los pacientes de ambos sexos como sus parejas deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento.

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dado que los anticonceptivos orales posiblemente no pueden considerarse “métodos anticonceptivos eficaces”, deben utilizarse junto con otro método, como un método de barrera (ver “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Embarazo

No existen estudios de administración de cabozantinib a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado la existencia de efectos embriofetales y teratogénicos (ver “Datos preclínicos de seguridad”). Se desconoce el riesgo en seres humanos. No se debe utilizar cabozantinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con cabozantinib.

Lactancia

Se desconoce si cabozantinib y/o cualquiera de sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido al riesgo potencial para el lactante, las madres deben interrumpir la lactancia durante el tratamiento con cabozantinib y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad humana. Basándose en datos de seguridad preclínicos, el tratamiento con cabozantinib puede afectar a la fertilidad de ambos sexos (ver “Datos preclínicos de seguridad”). Se debe aconsejar a los pacientes de ambos sexos que se asesoren y consideren la adopción de medidas de preservación de la fertilidad antes de iniciar el tratamiento.

Conducción de vehículos o realización de tareas riesgosas

La influencia de cabozantinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es baja. Con el tratamiento con cabozantinib se han asociado reacciones adversas como fatiga y debilidad. Por consiguiente, se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas.

Nuevas reacciones adversas

Cabozantinib como monoterapia

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes graves asociadas con el medicamento en la población con CCR son: son dolor abdominal, diarrea, náuseas, hipertensión, embolismo, hiponatremia, embolismo pulmonar, vómitos, deshidratación, fatiga, astenia, apetito disminuido, trombosis venosa profunda, mareos, hipomagnesemia y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP).

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 25% de pacientes) en la población con CCR incluyeron: diarrea, fatiga, náuseas, apetito disminuido, SEPP, hipertensión, peso disminuido, vómitos, disgeusia, estreñimiento y AST elevada. Se observó mayor frecuencia de hipertensión en la población

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con CCR sin tratamiento previo (67%) comparado con los pacientes con CCR después del tratamiento previo con una terapia dirigida al VEGF (37%).

Las reacciones adversas graves más frecuentes en la población de CHC (incidencia $\geq 1\%$) son encefalopatía hepática, astenia, fatiga, SEPP, diarrea, hiponatremia, vómitos, dolor abdominal y trombocitopenia.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 25% de los pacientes) en la población de CHC incluyeron diarrea, apetito disminuido, SEPP, fatiga, náuseas, hipertensión y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos de cabozantinib como monoterapia o notificadas con el uso de cabozantinib tras su comercialización se listan en la Tabla 2 según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento (RAM) comunicadas en los ensayos clínicos o con el uso tras su comercialización en pacientes tratados con cabozantinib en monoterapia

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	absceso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	anemia, trombocitopenia
Frecuentes	neutropenia, linfopenia
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	apetito disminuido, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipoalbuminemia
Frecuentes	deshidratación, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia, hipoglucemia,
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	disgeusia, mareos, cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica ^a
Poco frecuentes	convulsiones, accidente cerebrovascular
No conocida	síndrome de encefalopatía reversible posterior
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	tinnitus
Trastornos cardíacos	
No conocida	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	hipertensión, hemorragia ^{b*}

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Frecuentes	trombosis venosa ^a ; trombosis arterial
Poco frecuentes	crisis hipertensiva
No conocida	aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Muy frecuentes	disfonía, disnea, tos
Frecuentes	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea ^a , náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia
Frecuentes	perforación gastrointestinal ^a , pancreatitis, fistula ^a , enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, dolor oral, boca seca, disfagia, glosodinia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	encefalopatía hepática ^a
Poco frecuentes	hepatitis colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción
Frecuentes	prurito, alopecia, piel seca, dermatitis acneiforme, cambios de color del pelo, hiperqueratosis, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor en extremidades
Frecuentes	espasmos musculares, artralgia
Poco frecuentes	osteonecrosis de la mandíbula
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, inflamación de las mucosas, astenia, edema periférico
Frecuentes	dolor, dolor torácico
Exploraciones complementarias^d	
Muy frecuentes	peso disminuido, ALT sérica elevada, AST sérica elevada
Frecuentes	ALP en sangre elevada, GGT elevada, creatinina en sangre elevada, amilasa elevada, lipasa elevada, colesterol en sangre elevado, aumento de triglicéridos en sangre
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	complicaciones en la cicatrización de las heridas ^e

* Para mayor caracterización Ver sección "Reacciones Adversas en la descripción de reacciones adversas seleccionadas"

^a incluyendo polineuropatía; La neuropatía periférica es principalmente sensorial.

^b Incluida la epistaxis como la reacción adversa notificada con mayor frecuencia

^c Toda la trombosis venosa, incluida la trombosis venosa profunda

^d Basado en las reacciones adversas notificadas

^e Deterioro de la cicatrización y complicación en el lugar de la incisión y dehiscencia de la herida.

Cabozantinib en combinación con nivolumab en CCR avanzado en primera línea

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cuando se administra cabozantinib en combinación con nivolumab, consultar la ficha técnica de nivolumab antes de iniciar el tratamiento. Para información adicional sobre el perfil de seguridad de nivolumab en monoterapia, consultar la ficha técnica de nivolumab.

En los datos agrupados de cabozantinib 40 mg diarios en combinación con nivolumab 240 mg cada dos semanas en CCR (n =320), con un seguimiento mínimo de 16 meses, las reacciones adversas graves más frecuentes (incidencia $\geq 1\%$) son diarrea, neumonitis, embolismo pulmonar, neumonía, hiponatremia, fiebre, insuficiencia suprarrenal, vómitos, deshidratación.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) son diarrea, fatiga, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, dolor musculoesquelético, hipertensión, erupción, hipotiroidismo, disminución del apetito, náuseas, dolor abdominal. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves y moderadas (Grados 1 o 2).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas en el estudio clínico de cabozantinib en combinación con nivolumab se listan en la Tabla 3, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3: Reacciones adversas con cabozantinib en combinación con nivolumab

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infección respiratoria del tracto superior
Frecuentes	neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica)
Poco frecuentes	reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	hipotiroidismo, hipertiroidismo
Frecuentes	insuficiencia suprarrenal
Poco frecuentes	hipofisitis, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	disminución del apetito
Frecuentes	deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	disgeusia, mareos, cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica
Poco frecuentes	encefalitis autoinmune, síndrome Guillain-Barré, síndrome miasténico
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	tinnitus

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos oculares	
Frecuentes	ojo seco, visión borrosa
Poco frecuentes	uveitis
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	fibrilación auricular, taquicardia
Poco frecuente	miocarditis
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	hipertensión
Frecuentes	trombosis ^a
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Muy frecuentes	disfonía, disnea, tos
Frecuentes	neumonitis, embolismo pulmonar, epistaxis, derrame pleural
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia
Frecuentes	colitis, gastritis, dolor bucal, boca seca, hemorroides
Poco frecuentes	pancreatitis, perforación del intestino delgado ^b , glosodinia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción ^c , prurito
Frecuentes	alopecia, piel seca, eritema, cambio de color del pelo
Poco frecuentes	psoriasis, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético ^d , artralgia, espasmo muscular,
Frecuentes	artritis
Poco frecuentes	miopatía, osteonecrosis de la mandíbula, fistula
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	proteinuria
Frecuentes	insuficiencia renal, lesión renal aguda
Poco frecuentes	nefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, fiebre, edema
Frecuentes	dolor, dolor torácico
Exploraciones complementarias^e	
Muy frecuentes	ALT elevada, AST elevada, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hiperglucemia, linfopenia, fosfatasa alcalina elevada, lipasa elevada, amilasa elevada, trombocitopenia, creatinina elevada, anemia, leucopenia, hiperpotasemia, neutropenia, hipercalcemia, hipoglucemia, hipopotasemia, bilirrubina total elevada, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso
Frecuentes	colesterol en sangre elevado, hipertrigliceridemia

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las frecuencias de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 pueden no ser totalmente atribuibles a cabozantinib solo, sino que pueden contener contribuciones de la enfermedad subyacente o de nivolumab utilizado en combinación.

- ^a Trombosis es un término compuesto que incluye trombosis venosa portal, trombosis venosa pulmonar, trombosis pulmonar, trombosis aórtica, trombosis arterial, trombosis venosa profunda, trombosis venosa pélvica, trombosis de la vena cava, trombosis venosa, trombosis venosa de las extremidades
- ^b Se han notificado casos mortales.
- ^c Erupción es un término compuesto que incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción papular, erupción prurítica y erupción medicamentosa
- ^d Dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor en el cuello, dolor en las extremidades, dolor en la columna vertebral
- ^e Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores basales de laboratorio con la excepción de disminución de peso, colesterol en sangre elevado e hipertrigliceridemia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones se basan en los resultados de pacientes que recibieron Cabometyx 60 mg como monoterapia una vez al día por vía oral en los estudios pivotaes en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF y en CCR sin tratamiento previo o en pacientes que recibieron Cabometyx 40 mg diarios por vía oral en combinación con nivolumab en CCR avanzado en primera línea (ver Propiedades farmacodinámicas).

Perforación gastrointestinal (GI) (Ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso)

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron perforaciones GI en un 0,9 % (3/331) de los pacientes con CCR tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 2 o 3. La mediana del tiempo de aparición fue de 10,0 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificaron perforaciones GI en un 2,6% (2/78) de los pacientes tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 4 y 5.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER) la incidencia de perforación GI fue de 1,3% (4/320) de pacientes tratados. Un caso fue de grado 3, dos de grado 4 y uno fue de grado 5 (mortal).

Ha habido casos de perforaciones letales en el programa clínico de cabozantinib.

Encefalopatía hepática (ver sección “Advertencias especiales y precauciones de uso”)

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER), la incidencia de diarrea se notificó en el 64,7% (207/320) de pacientes tratados; acontecimientos de grado 3-4 en el 8,4% (27/320). La mediana de tiempo hasta el inicio de los acontecimientos fue de 12,9 semanas. Hubo retraso y reducción de la dosis en un 26,3% (84/320) e interrupciones de dosis en un 2,2% (7/320) de pacientes con diarrea, respectivamente.

Fístulas (ver sección “Advertencias especiales y precauciones de uso”)

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron fístulas en un 1,2% (4/331) de los pacientes tratados con cabozantinib, e incluyeron fístulas anales en un 0,6% (2/331) de estos pacientes. Uno de los acontecimientos fue de grado 3, el resto fue de grado 2. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 30,3 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), no se notificaron casos de fístulas.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER) la incidencia de fístula se notificó en 0,9% (3/320) de pacientes tratados y la intensidad fue de grado 1.

En el programa clínico con cabozantinib ha habido incidencias de fístulas letales.

Hemorragia ((ver sección “Advertencias especiales y precauciones de uso”)

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 2,1% (7/331) en los pacientes con CCR tratados con cabozantinib. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 20,9 semanas

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 5,1% (4/78) en pacientes con CCR tratados con cabozantinib.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue del 7,3% en pacientes tratados con cabozantinib (34/467). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 9,1 semanas.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER) la incidencia de hemorragia $\geq$ grado 3 fue del 1,9% (6/320) de pacientes tratados. Ha habido incidencias de hemorragias fatales en el programa clínico de cabozantinib

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

No se notificaron casos de SEPR en los estudios METEOR o CABOSUN o CA2099ER o CELESTIAL, pero se han notificado de forma rara casos de SEPR en otros estudios clínicos con cabozantinib (2/4872 sujetos: 0,04%).

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Elevación de las enzimas hepáticas cuando cabozantinib se combina con nivolumab en CCR

En un ensayo clínico de pacientes con CCR previamente no tratados que recibieron cabozantinib en combinación con nivolumab, se observó una incidencia más alta de ALT elevada (10,1%) y AST elevada (8,2%) de grados 3 y 4 en relación a cabozantinib en monoterapia en pacientes con CCR avanzado (ALT elevada del 3,6% y AST elevada del 3,3% en el estudio METEOR). La mediana de tiempo hasta la aparición de ALT o AST elevadas de grado > 2 fue de 10,1 semanas (rango: 2 a 106,6 semanas, $n=85$). En pacientes con ALT o AST elevadas de grado > 2 las elevaciones se resolvieron hasta grado 0-1 en un 91% con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,29 semanas (rango: 0,4 a 108,1 semanas).

Entre los 45 pacientes con elevación de ALT o AST de grado ≥ 2 que reanudaron el tratamiento con cabozantinib ($n=10$) o con nivolumab ($n=10$) administrados en monoterapia o con ambos ($n=25$), se observó recurrencia de elevación de ALT o AST de grado ≥ 2 en 4 pacientes tratados con cabozantinib, en 3 pacientes tratados con nivolumab y en 8 pacientes que recibieron cabozantinib y nivolumab.

Hipotiroidismo

En el estudio en CCR tras terapia previa dirigida a VEGF (METEOR), la incidencia de hipotiroidismo fue del 21% (68/331).

En el estudio en CCR sin tratamiento previo (indicación no aprobada en Colombia, CABOSUN), la incidencia de hipotiroidismo fue del 23% (18/78) en los pacientes con CCR tratados con cabozantinib.

En el estudio en CHC (CELESTIAL), la incidencia de hipotiroidismo fue del 8,1% (38/467) en los pacientes tratados con cabozantinib y los acontecimientos de grado 3 en el 0,4% (2/467).

En combinación con nivolumab en el tratamiento de primera línea del CCR avanzado (CA2099ER) la incidencia de hipotiroidismo fue del 35,6% (114/320) de pacientes tratados.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de cabozantinib. No se han establecido los posibles síntomas de sobredosis.

En caso de sospecha de sobredosis, se suspenderá la administración de cabozantinib y se instaurará tratamiento de soporte. Los parámetros metabólicos de las pruebas clínicas de laboratorio deben supervisarse con una periodicidad semanal como mínimo, o la que se considere apropiada para evaluar cualquier posible tendencia de cambio. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben tratarse sintomáticamente.

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

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.8.2. NURTEC® ODT

Expediente :20236928 / 20240782
Radicado :20221197583 / 20241044272
20221250642 / 20231097075
Fecha :26/02/2024 / 14/04/2023
Interesado : Pfizer S.A.S.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar las indicaciones y la posología del concepto emitido en el Acta No. 20 de 2024, numeral 3.1.1.1., y 3.1.1.8.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 20 de 2024, numerales 3.1.1.1. y 3.1.1.8. en el sentido de aprobar la información farmacológica para el producto de la referencia así:

Composición:

Cada tableta de liberación no modificada contiene sulfato de Rimegepant, equivalente a 75 mg de Rimegepant.

Forma farmacéutica: Tableta de desintegración oral

Indicaciones:

NURTEC® ODT está indicado para el:

- Profilaxis de migraña episódica en adultos que presentan al menos 4 días de migraña por mes, en quienes ha fallado el manejo no farmacológico y al menos a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

El beneficio del tratamiento se debe evaluar en un plazo de 3 meses después de iniciar el tratamiento. Cualquier decisión posterior para continuar el tratamiento se debe tomar de manera individual para cada paciente. A partir de entonces se recomienda evaluar de manera regular la necesidad de continuar con el tratamiento de rimegepant. *

*Esta advertencia aplica para todos los medicamentos que son antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluidas disnea y erupción cutánea, en menos del 1% de los pacientes tratados con rimegepant en los estudios clínicos. Las reacciones de hipersensibilidad, incluida la hipersensibilidad grave, pueden ocurrir días después de la administración. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir la administración de rimegepant e iniciar el tratamiento adecuado.

No se recomienda NURTEC® ODT:

- En pacientes con insuficiencia hepática grave;
- En pacientes con enfermedad renal terminal (CLcr <15 mL/min) ;
- En uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4;
- En uso concomitante con inductores potentes o moderados del CYP3A4.

Cefalea por uso excesivo de medicación (CUEM)

El uso excesivo de cualquier tipo de medicamento para las cefaleas puede empeorarlas. Si se presenta o se sospecha esta situación, se debe acudir al médico e interrumpir el tratamiento. Se debe sospechar el diagnóstico de cefalea por uso excesivo de medicación en pacientes que presentan cefaleas frecuentes o diarias a pesar (o a causa) del uso habitual de medicamentos para la cefalea aguda.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de rimegepant en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales demuestran que rimegepant no es embriocida, y no se ha observado ningún potencial teratogénico en exposiciones clínicamente relevantes. Solo se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embrionario (disminución del peso corporal del feto y aumento de las alteraciones del esqueleto en ratas) a niveles de exposición asociados a toxicidad materna (aproximadamente 200 veces superiores a las exposiciones clínicas) tras la administración de rimegepant durante la gestación. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de NURTEC® ODT durante el embarazo.

Lactancia

En un estudio realizado en un solo centro con 12 mujeres en periodo de lactancia tratadas con una dosis única de 75 mg de rimegepant, se observaron concentraciones mínimas de rimegepant en la leche materna. El porcentaje relativo de una dosis materna que se estima que llega al lactante es inferior al 1%. No hay datos sobre los efectos en la producción de leche. Se deben tener en cuenta los beneficios de la lactancia materna en el desarrollo y la salud, así como la necesidad clínica de la madre de utilizar NURTEC® ODT y cualquier posible reacción adversa en el lactante debido a rimegepant o a la enfermedad materna subyacente.

Fertilidad

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los estudios en animales no mostraron ningún efecto clínicamente relevante sobre la fertilidad femenina o masculina

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fueron las náuseas en el tratamiento agudo (1,2%) y en la profilaxis de la migraña (1,4%). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve o moderada.

La hipersensibilidad, incluidas la disnea y la erupción cutánea intensa, se produjo en menos del 1% de los pacientes tratados.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos de MedDRA en la Tabla 1. La categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción farmacológica se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Lista de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Tratamiento agudo		
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, incluidas disnea y erupción cutánea grave	Poco Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes
Profilaxis		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes

Seguridad a largo plazo

Se evaluó la seguridad a largo plazo de rimegepant en dos extensiones abiertas de un año de duración; 1662 pacientes recibieron rimegepant durante al menos 6 meses y 740 recibieron rimegepant durante 12 meses para el tratamiento agudo o profiláctico.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad

La hipersensibilidad, incluidas la disnea y la erupción cutánea grave, se produjo en menos del 1% de los pacientes tratados en los estudios clínicos. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir días después de la administración, y se han observado casos de hipersensibilidad grave retardada.

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

Interacciones:

Rimegepant es un sustrato del CYP3A4 y de los transportadores de eflujo de glicoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Inhibidores del CYP3A4

Los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de rimegepant. No se recomienda la administración concomitante de rimegepant con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., claritromicina, itraconazol, ritonavir). La administración concomitante de rimegepant con itraconazol produjo un aumento significativo de la exposición de rimegepant (4 veces el ABC y 1,5 veces la C_{máx}).

La administración concomitante de rimegepant con medicamentos que inhiben moderadamente el CYP3A4 (p. ej., diltiazem, eritromicina, fluconazol) puede aumentar la exposición a rimegepant. La administración concomitante de rimegepant con fluconazol dio lugar a un aumento de la exposición de rimegepant (1,8 veces el ABC) sin efecto relevante en la C_{máx}. Se debe evitar administrar otra dosis de rimegepant en las siguientes 48 horas cuando se administre de forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 (p. ej., fluconazol).

Inductores del CYP3A4

Los inductores del CYP3A4 disminuyen las concentraciones plasmáticas de rimegepant. No se recomienda la administración concomitante de NURTEC® ODT con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenobarbital, rifampicina, hierba de san Juan [*Hypericum perforatum*]) o inductores moderados del CYP3A4 (p. ej., bosentán, efavirenz, modafinilo). El efecto de la inducción del CYP3A4 puede durar hasta 2 semanas tras la interrupción del inductor potente o moderado del CYP3A4. La administración concomitante de rimegepant con rifampicina dio lugar a una disminución significativa (el ABC se redujo en un 80% y la C_{máx} en un 64%) de la exposición de rimegepant, lo que puede conllevar a la pérdida de eficacia.

Inhibidores exclusivos de la P-gp y la BCRP

Los inhibidores de los transportadores de eflujo P-gp y BCRP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rimegepant. Se debe evitar administrar otra dosis de NURTEC® ODT en las siguientes 48 horas cuando se administre de forma concomitante con inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ciclosporina, verapamilo, quinidina). La administración concomitante de rimegepant con ciclosporina (un inhibidor potente de la P-gp y de la BCRP) o con quinidina (un inhibidor selectivo de la P-gp) dio lugar a un

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aumento significativo de magnitud similar a una exposición de rimegepant (aumento del ABC y Cmax en >50%, pero menor de dos veces).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

La experiencia con rimegepant en pacientes de 65 años o más es limitada. No es necesario ajustar la dosis, ya que la edad no afecta a la farmacocinética de rimegepant.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La insuficiencia renal grave dio lugar a un aumento de >2 veces en el ABC libre, pero a un aumento inferior al 50% en el ABC total. Se debe tener precaución durante el uso frecuente en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha estudiado rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal ni en pacientes en diálisis. Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal (CLcr <15 mL/min).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child- Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Las concentraciones plasmáticas (ABC libre) de rimegepant fueron significativamente mayores en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NURTEC® ODT en pacientes pediátricos (<18 años).

No se dispone de datos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Profilaxis de la migraña

La dosis recomendada es de 75 mg de rimegepant cada dos días. La dosis máxima al día es de 75 mg de rimegepant.

NURTEC® ODT se puede tomar con o sin alimentos. Medicamentos concomitantes

Se debe evitar otra dosis de rimegepant en las siguientes 48 horas cuando se administra concomitantemente con inhibidores moderados del CYP3A4.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

La experiencia con rimegepant en pacientes de 65 años o más es limitada. No es necesario ajustar la dosis, ya que la edad no afecta a la farmacocinética de rimegepant.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La insuficiencia renal grave dio lugar a un aumento de >2 veces en el ABC libre, pero a un aumento inferior al 50% en el ABC total. Se debe tener precaución durante el uso frecuente en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha estudiado rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal ni en pacientes en diálisis. Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal (CLcr <15 mL/min).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child- Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Las concentraciones plasmáticas (ABC libre) de rimegepant fueron significativamente mayores en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NURTEC® ODT en pacientes pediátricos (<18 años).

No se dispone de datos.

Forma de administración

NURTEC® ODT se administra por vía oral.

La tableta de desintegración oral se debe colocar encima o debajo de la lengua. Se desintegra en la boca y se puede tomar sin líquidos.

Se debe aconsejar a los pacientes que abran el blíster con las manos secas y que consulten la sección 5.1 Cómo tomar este medicamento, para obtener las instrucciones completas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.11.0.0.N10

Acta No. 21 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
N02CD06	Rimegepant	Tableta de desintegración oral	75 mg

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

Siendo las 16:00 del día 14 de agosto 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

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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