

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 11 de 2023
Priorizados

SESIONES ORDINARIAS 2 y 3 DE OCTUBRE DE 2023

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, previa verificación del quórum:

Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Jenny Patricia Clavijo Rojas

Acta No. 11 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

José Julián López Gutiérrez
Manuel Javier Torres Sánchez
Andrey Forero Espinosa
Danaida Erika Sandoval Peña
William Saza Londoño
Erwin Guzmán Aurela
Luis Guillermo Restrepo Vélez

Invitados:

José Luis Narváez Forero
Coordinador Grupo Legal DMPB

Secretaria SEMNNIMB
Gicel Karina López González

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 NERLYNX® NERATINIB 40MG TABLETAS

Expediente: 20200349
Radicado: 20211066742 / 20211245417 / 20231070832
Fecha: 21/03/2023
Interesado: Pint Pharma International S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Neratinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

NERLYNX en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o avanzado que han recibido dos o más regímenes previos basados en anti-HER2 en el entorno metastásico

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Acta No. 11 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Diarrea:

Durante el tratamiento con NERLYNX se produjeron diarreas y secuelas graves, como deshidratación, hipotensión e insuficiencia renal.

Se informó diarrea en el 83% de los pacientes tratados con NERLYNX más capecitabina en NALA, un ensayo aleatorizado controlado con placebo en el entorno de cáncer de mama metastásico que debió recibir profilaxis antidiarreica en el primer ciclo de 21 días. La mayoría de los pacientes (70%) tuvieron diarrea en el primer ciclo de 21 días de tratamiento, la mediana del tiempo hasta el primer inicio de diarrea de grado ≥ 3 fue de 11 días (rango, 2-728) y la mediana de la duración acumulada de diarrea de grado ≥ 3 fue de 3 días (rango, 1-21). En el brazo de NERLYNX más capecitabina, se produjo diarrea de grado 3 en el 24% de los pacientes.

Se ha demostrado que la profilaxis antidiarreica reduce la incidencia y la severidad de la diarrea. Indique a los pacientes que inicien la profilaxis antidiarreica con loperamida junto con la primera dosis de NERLYNX y que continúen durante los primeros 56 días de tratamiento; después del día 56, ajuste la dosis para lograr 1-2 evacuaciones intestinales por día y no exceda los 16 mg de loperamida por día. Considere agregar otros agentes a la loperamida como está clínicamente indicado.

Alternativamente, también se puede considerar un enfoque de escalamiento de dosis de NERLYNX durante 2 semanas antes de iniciar el régimen de tratamiento recomendado con NERLYNX para el manejo de la diarrea. Para los pacientes que utilizaron el escalamiento de dosis de NERLYNX, la mediana del tiempo hasta la primera aparición de diarrea de Grado ≥ 3 fue de 45 días (rango, 15-132) y la mediana de la duración acumulada de la diarrea de Grado ≥ 3 fue de 2,5 días (rango, 1-6). La diarrea de grado 3 se produjo en el 13% de los pacientes que utilizaron el aumento de dosis de NERLYNX.

Monitoree a los pacientes para detectar diarrea y trate con antidiarreicos adicionales según sea necesario. Cuando se produzca diarrea severa con deshidratación, administre líquidos y electrolitos según sea necesario, interrumpa NERLYNX y reduzca las dosis posteriores. Realice cultivos de heces según esté clínicamente indicado para excluir causas infecciosas de diarrea de grado 3 o 4, o diarrea de cualquier grado con características complicadas (deshidratación, fiebre, neutropenia).

Hepatotoxicidad:

NERLYNX se ha asociado con hepatotoxicidad caracterizada por un aumento de las enzimas hepáticas.

En el estudio NALA, en pacientes tratados con NERLYNX y capecitabina, el 7% experimentó ALT o AST $> 3x$ ULN, el 2% experimentó ALT o AST $> 5x$ ULN, el 7% experimentó una bilirrubina $> 1.5x$ ULN y el 1.3% experimentó una bilirrubina $> 3x$ ULN. La hepatotoxicidad o el aumento de las transaminasas hepáticas condujeron a la suspensión del fármaco en el 0,3% de los pacientes tratados con NERLYNX y con capecitabina.

Acta No. 11 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La bilirrubinatotal, AST, ALT y fosfatasa alcalina deben medirse antes de comenzar el tratamiento con NERLYNX mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, luego cada 3 meses mientras esté en tratamiento y según esté clínicamente indicado. Estas pruebas también deben realizarse en pacientes con diarrea de grado 3 o cualquier signo o síntoma de hepatotoxicidad, como empeoramiento de la fatiga, náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, erupción cutánea o eosinofilia.

Toxicidad embrio-fetal:

Según los hallazgos de los estudios en animales y su mecanismo de acción, NERLYNX puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración de neratinib a conejos hembras preñadas durante la organogénesis causó abortos, muerte embrionofetal y anomalías fetales en los conejos a un área bajo la curva (AUC) materna aproximadamente 0.2 veces el AUC en pacientes que recibieron la dosis recomendada. Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Diarrea:

Durante el tratamiento con NERLYNX se produjeron diarreas y secuelas graves, como deshidratación, hipotensión e insuficiencia renal.

Se informó diarrea en el 83% de los pacientes tratados con NERLYNX más capecitabina en NALA, un ensayo aleatorizado controlado con placebo en el entorno de cáncer de mama metastásico que debió recibir profilaxis antidiarreica en el primer ciclo de 21 días. La mayoría de los pacientes (70%) tuvieron diarrea en el primer ciclo de 21 días de tratamiento, la mediana del tiempo hasta el primer inicio de diarrea de grado ≥ 3 fue de 11 días (rango, 2- 728) y la mediana de la duración acumulada de diarrea de grado ≥ 3 fue de 3 días (rango, 1-21). En el brazo de NERLYNX más capecitabina, se produjo diarrea de grado 3 en el 24% de los pacientes.

Se ha demostrado que la profilaxis antidiarreica reduce la incidencia y la severidad de la diarrea. Indique a los pacientes que inicien la profilaxis antidiarreica con loperamida junto con la primera dosis de NERLYNX y que continúen durante los primeros 56 días de tratamiento; después del día 56, ajuste la dosis para lograr 1-2 evacuaciones intestinales por día y no exceda los 16 mg de loperamida por día. Considere agregar otros agentes a la loperamida como está clínicamente indicado. Alternativamente, también se puede considerar un enfoque de escalamiento de dosis de NERLYNX durante 2 semanas antes de iniciar el régimen de tratamiento recomendado con NERLYNX para el manejo de la diarrea. Para los pacientes que utilizaron el escalamiento de dosis de NERLYNX, la mediana del tiempo hasta la primera aparición de diarrea de Grado ≥ 3 fue de 45 días (rango, 15-132) y la mediana de la duración acumulada de la diarrea de Grado ≥ 3 fue de 2,5 días (rango, 1-6). La diarrea de grado 3 se produjo en el 13% de los pacientes que utilizaron el aumento de dosis de NERLYNX.

Acta No. 11 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Monitoree a los pacientes para detectar diarrea y trate con antidiarreicos adicionales según sea necesario. Cuando se produzca diarrea severa con deshidratación, administre líquidos y electrolitos según sea necesario, interrumpa NERLYNX y reduzca las dosis posteriores. Realice cultivos de heces según esté clínicamente indicado para excluir causas infecciosas de diarrea de grado 3 o 4, o diarrea de cualquier grado con características complicadas (deshidratación, fiebre, neutropenia).

Hepatotoxicidad:

NERLYNX se ha asociado con hepatotoxicidad caracterizada por un aumento de las enzimas hepáticas.

En el estudio NALA, en pacientes tratados con NERLYNX y capecitabina, el 7% experimentó ALT o AST > 3x ULN, el 2% experimentó ALT o AST > 5x ULN, el 7% experimentó una bilirrubina > 1.5x ULN y el 1.3% experimentó una bilirrubina > 3x ULN. La hepatotoxicidad o el aumento de las transaminasas hepáticas condujeron a la suspensión del fármaco en el 0,3% de los pacientes tratados con NERLYNX y con capecitabina.

La bilirrubina total, AST, ALT y fosfatasa alcalina deben medirse antes de comenzar el tratamiento con NERLYNX mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, luego cada 3 meses mientras esté en tratamiento y según esté clínicamente indicado. Estas pruebas también deben realizarse en pacientes con diarrea de grado 3 o cualquier signo o síntoma de hepatotoxicidad, como empeoramiento de la fatiga, náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, erupción cutánea o eosinofilia.

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

ESTUDIO NALA

Los datos que se describen a continuación reflejan los datos de seguridad de NERLYNX más capecitabina en NALA, un estudio aleatorizado, multicéntrico, multinacional, abierto, controlado y activo de cáncer de mama metastásico HER2 + en pacientes, con o sin metástasis cerebrales, que han recibido dos o más regímenes previos basados en HER2 en el entorno metastásico.

Los pacientes fueron tratados con NERLYNX 240 mg por vía oral una vez al día, Días 1-21 de un ciclo de 21 días en combinación con capecitabina (750 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día) Días 1-14 de un ciclo de 21 días o lapatinib 1250 mg por vía oral una vez al día, Días 1-21 de un ciclo de 21 días en combinación con capecitabina (1000 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día), Días 1-14 de un ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad. La mediana de duración del tratamiento fue de 5,7 meses en el brazo de NERLYNX más capecitabina y de 4,4 meses en el brazo de lapatinib más capecitabina.

Acta No. 11 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La reducción de la dosis de NERLYNX debido a una reacción adversa de cualquier grado ocurrió en el 10% de los pacientes que recibieron NERLYNX más capecitabina. Se informó la interrupción permanente debido a cualquier reacción adversa en el 14% de los pacientes tratados con NERLYNX más capecitabina. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción fueron vómitos (3.6%), diarrea (2.6%), náuseas (2.6%) y síndrome de eritrodismetia palmo-plantar (2.3%) de pacientes tratados con NERLYNX más capecitabina.

Las reacciones adversas más comunes de cualquier grado ($\geq 5\%$) en el brazo de NERLYNX más capecitabina fueron diarrea, náuseas, vómitos, disminución del apetito, estreñimiento, fatiga/astenia, disminución de peso, mareos, dolor de espalda, artralgia, infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio superior, distensión abdominal, insuficiencia renal y espasmos musculares. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas, vómitos, fatiga y disminución del apetito.

Las reacciones adversas graves $\geq 2\%$ en el brazo de NERLYNX más capecitabina incluyeron diarrea (7%), vómitos (3%), náuseas (2.3%) y daño renal agudo (2.3%).

Reacciones adversas notificadas en $\geq 2\%$ de pacientes tratados con NERLYNX en combinación con capecitabina en NALA

Sistema de clasificación de órganos (Término preferido)	NERLYNX más capecitabina n=303			Lapatinib más capecitabina n=311		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	83	25	0	66	13	0
Náusea	53	4.3	0	42	2.9	0
Vómito	46	4	0	31	1.9	0
Estreñimiento	31	1	0	13	0	0
Distensión abdominal	8	0.3	0	3.2	0.6	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración						
Fatiga/astenia	45	6	0	40	4.5	0
Malestar	4.3	0	0	2.3	0.3	0
Enfermedad similar a la influenza	4	0	0	1.3	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto urinario	9	0.7	0	4.2	0.6	0
Infección del tracto respiratorio superior	8	0.3	0	4.5	0.3	0
Investigaciones						
Pérdida de peso	20	0.3	0	13	0.6	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	35	2.6	0	22	2.3	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor de espalda	10	0.3	0	8	0.3	0
Artralgia	10	0	0	6	1	0
Espasmos musculares	5	0	0	1.9	0	0
Trastornos del Sistema nervioso						
Mareo	14	0.3	0	10	0.6	0
Trastornos renales y urinarios						
Insuficiencia renal*	7	2	0.3	1	0	0.3
Disuria	4.6	0	0	1.9	0	0

* La insuficiencia renal incluye lesión renal aguda, aumento de creatinina en sangre, falla e insuficiencias renales.

Manejo de la diarrea

ESTUDIO CONTROL

Acta No. 11 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El estudio CONTROL (NCT02400476) fue un estudio multicéntrico, abierto y de múltiples cohortes que evaluó a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano tratados con neratinib 240mg al día durante hasta un año que recibieron profilaxis con loperamida con tratamiento antidiarreico adicional según fuera necesario o un escalamiento de la dosis de NERLYNX con loperamida según fuera necesario. Todos los pacientes en la cohorte de profilaxis recibieron dosis de carga de 4 mg de loperamida, seguidos de 4 mg tres veces al día desde los días 1-14, seguidos de 4 mg dos veces al día los días 15-56, seguidos de loperamida según sea necesario durante 1 año de tratamiento con neratinib. Todos los pacientes en la cohorte de escalamiento de dosis recibieron NERLYNX 120 mg en la semana 1, seguido de NERLYNX 160 mg en la semana 2, seguido de NERLYNX 240 mg en la semana 3 y en adelante.

En la tabla se resumen las reacciones adversas relacionadas con diarrea para NERLYNX con profilaxis de loperamida y el escalamiento de dosis de NERLYNX.

Diarrea en pacientes tratados con NERLYNX con profilaxis antidiarreica o escalamiento de dosis de NERLYNX

	Profilaxis con loperamida n=109	Escalamiento de la dosis con NERLYNX n=60
Duración del tratamiento, meses		
Mediana	11.8	12.0
Rango	0.1, 12.8	0.2, 12.4
Intensidad de la dosis, mg por día		
Mediana	234	230
Rango	46, 240	32, 236
Incidencia de la diarrea, %		
Cualquier grado	78	98
Grado 2	25	45
Grado 3	32	13
Acción tomada, %		
Descontinuación debido a la diarrea	18	3.3

Interacciones:

Efecto de otros medicamentos sobre NERLYNX

Interacciones medicamentosas que afectan a NERLYNX

Acta No. 11 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Agentes reductores del ácido gástrico	
<i>Impacto clínico</i>	El uso concomitante de NERLYNX con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), un antagonista del receptor H2 o un antiácido puede disminuir el AUC de neratinib [vea <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)], lo cual puede reducir la actividad de NERLYNX.
<i>Prevención o manejo</i> [Vea <i>Dosis y Administración</i> (2.5)]	Evite el uso concomitante con IBPs
	Tome NERLYNX al menos 2 horas antes o 10 horas después de la dosis del antagonista del receptor H2.
	Separe la dosis de NERLYNX 3 horas después de los antiácidos
Inhibidores potentes de CYP3A4	
<i>Impacto clínico</i>	El uso concomitante de NERLYNX con un inhibidor potente de CYP3A4 aumentó la C_{max} y el AUC de neratinib [vea <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)], lo cual puede aumentar el riesgo de toxicidad de NERLYNX
<i>Prevención o manejo</i>	Evite el uso concomitante de NERLYNX con inhibidores potentes de CYP3A4.
Inhibidores duales moderados de CYP3A4 y P-gp	
<i>Impacto clínico</i>	El uso concomitante de NERLYNX con un inhibidor dual moderado de CYP3A4 y P-gp puede aumentar la C_{max} y el AUC de neratinib [vea <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)], lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad de NERLYNX
<i>Prevención o manejo</i>	Evite el uso concomitante de NERLYNX con otros inhibidores duales moderados de CYP3A4 y P-gp.
Inductores CYP3A4 fuertes o moderados	
<i>Impacto clínico</i>	El uso concomitante de NERLYNX con un inductor potente de CYP3A4 redujo la C_{max} y el AUC de neratinib [vea <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)], lo que puede reducir la actividad de NERLYNX.
<i>Prevención o manejo</i>	Evite el uso concomitante de NERLYNX con inductores CYP3A4 fuertes o moderados.

AUC=Área Bajo la Curva; C_{max} =Concentración máxima

Efecto de NERLYNX en otros medicamentos

Ciertos sustratos de glicoproteína P (P-gp)

El uso concomitante de NERLYNX aumentó las concentraciones de un sustrato de la P-gp, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas de estos sustratos. Vigile las reacciones adversas de ciertos sustratos de la P-gp para los que cambios mínimos de concentración pueden dar lugar a reacciones adversas graves.:

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
Profilaxis antidiarreica

Acta No. 11 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cuando no se realice el escalamiento de dosis, administre la profilaxis antidiarreica durante los primeros 56 días de tratamiento e inicie con la primera dosis de NERLYNX. Indique a los pacientes que tomen loperamida como se indica en la siguiente Tabla. Ajuste la prescripción de loperamida hasta lograr 1-2 evacuaciones por día.

Profilaxis con Loperamida

Tiempo en Nerlynx	Dosis de loperamida y frecuencia
Semanas 1-2 (días 1-14)	4 mg tres veces al día
Semanas 3-8 (días 15-56)	4 mg dos veces al día
Semana 9-Suspensión de NERLYNX	4 mg según sea necesario, sin exceder los 16 mg por día; dosis de titulación para lograr 1-2 deposiciones por día

Si hay diarrea a pesar de la profilaxis, trate con antidiarreicos, líquidos y electrolitos adicionales según esté clínicamente indicado. Las interrupciones de dosis de NERLYNX y las reducciones de dosis también pueden ser necesarias para controlar la diarrea.

Dosis y esquemas recomendados

La dosis recomendada de NERLYNX es de 240 mg (seis tabletas) administrados por vía oral una vez al día con alimentos en los días 1-21 de un ciclo de 21 días más Capecitabina (750 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día) en los días 1-14 de un ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidades inaceptables.

Escalamiento de dosis

Se puede considerar un escalamiento de dosis de dos semanas para NERLYNX en lugar de comenzar con la dosis diaria de 240 mg para pacientes con cáncer de mama metastásico como se describe en la siguiente tabla.

Esquema de tratamiento y escalamiento de dosis de NERLYNX

Nivel de la dosis	Dosis de NERLYNX
Dosis inicial recomendada	240 mg al día (seis tabletas de 40 mg)
Primera reducción de la dosis	160 mg al día (cuatro tabletas de 40 mg)
Segunda reducción de la dosis	120 mg al día (tres tabletas de 40 mg)

Si presenta diarrea, trátela con medicamentos antidiarreicos, líquidos y electrolitos según indicación clínica. También se puede requerir la interrupción y la reducción de la dosis de NERLYNX para manejar la diarrea.

Instrucciones para la administración del medicamento

Acta No. 11 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indique a los pacientes que tomen NERLYNX aproximadamente a la misma hora todos los días. Las tabletas de NERLYNX deben deglutirse enteras (las tabletas no deben masticarse, triturarse o partirse antes de deglutirlas).

Si un paciente omite una dosis, no reemplace la dosis omitida e indique al paciente que reanude NERLYNX con la siguiente dosis diaria programada.

Modificaciones de la dosis por Reacciones Adversas

Se recomienda modificar la dosis de NERLYNX en función de la seguridad y la tolerabilidad individual. El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción de la dosis y/o la reducción de la dosis, como se muestra en las tablas más adelante. Suspenda NERLYNX en pacientes con reacciones adversas que no se recuperen al Grado 0 -1 o al inicio, con toxicidades que den lugar a un retraso del tratamiento > 3 Semanas, o si no puede tolerar 120 mg diarios. Situaciones clínicas adicionales pueden dar lugar a ajustes de dosis según esté clínicamente indicado (por ejemplo, toxicidades intolerables, reacciones adversas persistentes de Grado 2, etc.).

Consulte la información de prescripción de capecitabina para conocer las modificaciones de la dosis de capecitabina.

Modificaciones de dosis de Nerlynx por reacciones adversas

Nivel de dosis	Dosis de NERLYNX
Dosis inicial recomendada	240 mg al día (seis tabletas de 40 mg)
Primera reducción de dosis	160 mg al día (cuatro tabletas de 40 mg)
Segunda reducción de dosis	120 mg al día (tres tabletas de 40 mg)

Modificaciones recomendadas de la dosis de NERLYNX en combinación con capecitabina por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad†	Acción/ Modificación de dosis
Diarrea	- Diarrea de grado 1 [aumento de <4 heces por día sobre el valor basal] - Diarrea de Grado 2 [aumento de 4-6 deposiciones por día sobre el valor	- Ajustar el tratamiento antidiarreico - Continuar con las dosis completas de Nerlynx y capecitabina - Modificaciones de la dieta - La ingesta de líquidos de ~ 2 L/día debe mantenerse para evitar la deshidratación.

Acta No. 11 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	basal] con duración ≤ 5 días • Diarrea de Grado 3 [aumento de ≥ 7 deposiciones por día sobre el valor basal; incontinencia; hospitalización indicada; limita las actividades de autocuidado y de la vida diaria] con duración ≤ 2 días	• Una vez que el evento se resuelva a Grado ≤ 1 o al estado inicial, comience con loperamida 4 mg con cada administración posterior de NERLYNX
	• Diarrea persistente e intolerable de Grado 2 con duración > 5 días • Diarrea Grado 3 con duración > 2 días • Diarrea Grado 4 (con consecuencias letales; se indica intervención urgente)	• Ajustar el tratamiento antidiarreico • Suspenda Nerlynx y capecitabina hasta la recuperación a Grado ≤ 1 o al estado inicial • modificaciones de la dieta • La ingesta de líquidos de ~ 2 L/día debe mantenerse por vía intravenosa, si es necesario. • Si la recuperación ocurre: - o En ≤ 1 semana después de suspender el tratamiento, reanudar las mismas dosis de NERLYNX y capecitabina - o Entre 1 y 3 semanas después de suspender el tratamiento, reducir la dosis de NERLYNX a 160 mg y mantener la misma dosis de capecitabina • Si el evento ocurre por segunda vez y la dosis de NERLYNX no ha sido disminuida todavía,

Acta No. 11 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		reducir la dosis de NERLYNX a 160 mg (mantener la misma dosis de capecitabina). Si ya se ha reducido la dosis de NERLYNX, reducir la dosis de capecitabina a 550 mg/m² administrados dos veces al día (mantener la misma dosis de NERLYNX). • Si se produce un evento posterior, reduzca la dosis de NERLYNX o capecitabina al siguiente nivel de dosis más bajo de forma alternativa (es decir, reducir la capecitabina a 375 mg/m² administrados dos veces al día si NERLYNX se redujo previamente, o reduzca NERLYNX a 120 mg si capecitabina se redujo previamente). • Una vez que el evento se resuelve al grado ≤ 1 o al estado inicial, comience con loperamida
Hepatotoxicidad	• ALT o AST Grado 3 ($> 5\text{-}20\times$ ULN) ○ • Bilirrubina Grado 3 ($> 3\text{-}10\times$ ULN)	4 mg con cada administración posterior de NERLYNX • Suspenda NERLYNX hasta la recuperación a Grado ≤ 1 • Evalúe causas alternativas. • Reanude NERLYNX en el siguiente nivel de dosis más bajo si la recuperación a Grado ≤ 1 ocurre dentro de 3 semanas. Si la ALT, AST o la bilirrubina de grado 3 se presentan nuevamente a pesar de una reducción de la dosis, suspenda NERLYNX permanentemente.
	• ALT o AST Grado 4 ($> 20\times$ ULN) ○ • Bilirrubina Grado 4 ($> 10\times$ ULN)	• Descontinúe NERLYNX de manera permanente • Evalúe causas alternativas
Otros	• Grado 3	• Suspenda NERLYNX hasta la recuperación a Grado ≤ 1 o al estado inicial, dentro de tres semanas de haber interrumpido el tratamiento. Luego reanude NERLYNX al siguiente nivel de dosis más bajo
	• Grado 4	• Decontinúe permanentemente el tratamiento con NERLYNX

ALT= Alanina Aminotransferasa; AST= Aspartato Aminotransferasa; ULN= Límite Superior de lo Normal Por CTCAE v4.0

^a Dado que la capecitabina se suministra en tabletas de 150mg o 500 mg, se recomienda que la(s) reducción(es) de la dosis de capecitabina se redondee(n) a los 500 mg más cercanos o al múltiplo de 150 mg para la dosis de dos veces al día. Si la superficie

corporal del paciente es $>2,0$, se puede utilizar el estándar de atención del centro de estudio para la dosificación de capecitabina mg/m².

Modificaciones de la dosis para insuficiencia hepática

Reduzca la dosis inicial de NERLYNX a 80 mg en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). No se recomiendan modificaciones de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A o B).

Modificaciones de la dosis por agentes reductores de ácido gástrico

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): evite el uso concomitante con NERLYNX. Antagonistas del receptor H₂: tome NERLYNX al menos 2 horas antes de la siguiente dosis del antagonista del receptor H₂ o 10 horas después del antagonista del receptor H₂. Antiácidos: Separe la dosificación de NERLYNX 3 horas después de los antiácidos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud Recurso de reposición contra la Resolución No. 2023008208 DE 03 de marzo de 2023 de acuerdo al concepto del acta Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2. y en adición de la Acción de Tutela interpuesta No. 28-2023-00383, por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora:

1. Proceda a solicitar a la CRM-SEMNNIMB que en virtud del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002 y de la Circular Externa DG 005 de 2003, DECLARE el carácter del principio activo Neratinib como Nueva Entidad Química, cumpliendo así con el principio de igualdad y de seguridad jurídica que le asiste a PINT PHARMA.
2. Frente a la posibilidad de que la CRM-SEMNNIMB decida ratificar su imposición de una interpretación no normada del Decreto 2085 de 2002, el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos, haciendo uso de sus funciones regladas en línea con el Acuerdo 003 de 2017 - Artículo 23, proceda a revocar parcialmente la Resolución No. 2023008208 en el artículo sexto, y se aparte de la recomendación negativa al carácter de NEQ de Neratinib, motivando su decisión en derecho. De esta manera, declare el carácter de NEQ de Neratinib y proceda a otorgar la Protección a los Datos de Prueba por el término de 5 años.
3. Que suspenda, en caso de existir, los términos de estudio de solicitudes de registros sanitarios que incluyan a la molécula NERATINIB en su formulación, hasta tanto no sea solucionado de fondo los requerimientos aquí hechos.

Acta No. 11 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Dando cumplimiento al fallo de tutela emitido por el JUZGADO VEINTIOCHO CIVIL DEL CIRCUITO, el 4 de septiembre de 2023, Radicación: 28-2023-00383 que ordena se emita respuesta clara, completa y de fondo al recurso formulado por el accionante el 17 de marzo de 2023 en contra el numeral 6 de la Resolución No. 2023008208 del 3 de marzo de 2023.

Previamente a abordar la evaluación del recurso formulado por el accionante es necesario atender las siguientes consideraciones de hermenéutica jurídica señaladas por el Código Civil Colombiano, que orientan la interpretación de la Ley al momento de su aplicación:

Es necesario advertir que, si bien el artículo 1 del Decreto 2085 de 2002 determina como regla general que *“Para efectos del presente decreto, se entenderá como nueva entidad química el principio activo que no ha sido incluido en Normas Farmacológicas en Colombia”*, a renglón seguido el párrafo del precitado artículo también establece en qué casos *“No se considerará nueva entidad química los nuevos usos o segundos usos ni las novedades o cambios sobre los siguientes aspectos: Formas farmacéuticas, indicaciones o segundas indicaciones, nuevas combinaciones de entidades químicas conocidas, formulaciones, formas de dosificación, vías de administración, modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética, condiciones de comercialización y empaque y en general, aquellas que impliquen nuevas presentaciones”*.

En este caso, la aplicación del párrafo no deviene de una interpretación de la norma referida, sino de la aplicación directa y clara de la misma a la luz del artículo 27 del Código Civil Colombiano.

Asimismo, las excepciones que define el párrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002, claramente diferencian lo que se considera una nueva entidad química de lo que la normativa colombiana referencia como medicamento nuevo, definido este último en el Artículo 2 del Decreto 677 de 1995 así: *“Medicamento nuevo. Es aquel cuyo principio activo que no ha sido incluido en el Manual de Normas Farmacológicas o aquel que, estando incluido en él corresponda a nuevas asociaciones o dosis fijas, o a nuevas indicaciones, o nuevas formas farmacéuticas, modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética, cambios en la vía de administración o en las condiciones de comercialización. Incluye también las sales, ésteres, solvatos u otros derivados no contemplados en los textos reconocidos científicamente en el país. (...)”* y en el literal 3.1 del Artículo 2.8.12.3 del Decreto 433 de 2018 *“Preparado farmacéutico que contiene al menos un ingrediente farmacéutico activo no incluido en normas farmacológicas.”*

Por lo tanto, a diferencia de lo que argumenta el interesado, para la declaración de nueva entidad química, el Decreto 2085 de 2002 plantea, como condición de partida, que el principio activo no esté incluido en normas farmacológicas y a renglón seguido, en el párrafo señala las excepciones, entre otras *“...indicaciones o segundas indicaciones...”* y *“...modificaciones que impliquen cambios en la*

Acta No. 11 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

farmacocinética...” lo que en términos farmacológicos significa que existan cambios que tengan implicaciones farmacodinámicas.

Adicionalmente, el literal b del Artículo 4º del Decreto 2085 de 2002 señala que uno de los casos en los que no aplica la protección de la información no divulgada es: *“Cuando la nueva entidad química cuyo Registro Sanitario se solicita es similar a otra que haya sido autorizada y comercializada en Colombia y haya expirado el período de protección del artículo tercero(...)”*, sin embargo, no define que se considera medicamento similar para asuntos del Decreto.

En este caso la misma norma señala la solución y consecuentemente, la Sala recuerda el marco establecido en el artículo 29 del Código Civil Colombiano, considerando imperativo recordar lo establecido en la citada norma:

[...] Las palabras técnicas de toda ciencia o arte se tomarán en el sentido que les den los que profesan la misma ciencia o arte; a menos que aparezca claramente que se han formado en sentido diverso”[...].

El interesado en su argumentación trae a colación la definición de producto similar del Decreto 1794 de 2020, artículo 2.2.3.7.1.1, literal r, que señala: *“(...) Producto similar: Es un producto idéntico, es decir, igual en todos los aspectos al producto considerado de que se trate, o, cuando no exista ese producto, otro producto que, aunque no sea igual en todos los aspectos, tenga características muy parecidas a las del producto considerado. Para efectos de probar la similitud, se podrá considerar las características físicas y químicas, los criterios de materias primas empleadas, proceso de manufacturación o producción, canales de distribución, clasificación arancelaria, entre otros”*, la cual corresponde a una norma que no versa sobre la materia de interés y por tanto, no aplica para esta situación.

El interesado también presenta definiciones que aparecen en textos técnicos y de agencias reguladoras, que la Sala considera corresponden a lo que la legislación colombiana en el literal 3 de la Resolución 1400 de 2001 denomina medicamento competidor: *“Producto farmacéutico que contiene un principio activo que ya ha sido aceptado en las Normas Farmacológicas Colombianas y no es aquel producto con el cual se ha desarrollado la investigación completa de su desarrollo, desde su síntesis química hasta su utilización clínica”*, condición que no aplica en el contexto del Decreto 2085 de 2002, pues este Decreto no está orientado a información de medicamentos competidores.

La Sala considera que el termino similar utilizado en el literal b del artículo 4 del Decreto 2085 de 2002 corresponde con lo que publicaciones científicas denominan medicamento “me-too”, para la cual no existe definición universalmente aceptada; pero sí es una expresión que se usa en el ámbito de referencia de nuestra ciencia u oficio. Cabe resaltar que esta expresión se utiliza para hacer referencia a “múltiples fármacos dentro de la misma clase terapéutica” o “fármacos que están relacionados químicamente con el prototipo u otros compuestos químicos que

Acta No. 11 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tengan idéntico mecanismo de acción” o “fármacos que tienen resultados clínicos más o menos idénticos a los fármacos preexistentes” o “un medicamento con una estructura química similar o el mismo mecanismo de acción que un medicamento que ya está comercializado”. Es importante señalar que en otras agencias de referencia neratinib tiene aprobada la indicación “en combinación con capecitabina, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo avanzado o metastásico que han recibido dos o más regímenes previos basados en anti-HER2 en el entorno metastásico”, indicación que es similar a la aprobada para lapatinib en Colombia: “en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico cuyos tumores hiperexpresan HER2/NEU (ERBB2) y que han sufrido progresión tras una terapia previa con trastuzumab contra el cáncer metastásico”.

Con la información disponible, la Sala considera que neratinib, si bien tiene diferencias químicas con respecto a lapatinib, que podrían tener implicaciones farmacodinámicas el interesado no ha demostrado que pueda ser considerado no similar a lapatinib; en consecuencia, la Sala ratifica que a la luz del literal b del Artículo 4 del Decreto 2085 de 2002 y a los argumentos anteriormente expuestos, neratinib (Nerlynx®), no amerita protección de datos y por tanto recomienda ratificar el concepto del Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2., y negar el recurso de reposición.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. KEYTRUDA® 100mg

Expediente: 20085509
Radicado: 20211188752 / 20221122715 / 20231174301
Fecha: 04/07/2023
Interesado: Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

Composición:

Cada vial (4 mL) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

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

Acta No. 11 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

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

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Linfoma de Hodgkin clásico (CLH)

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

Carcinoma Urotelial

Acta No. 11 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Cáncer Esofágico

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

Carcinoma de células renales

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

Cáncer colorrectal

Keytruda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (crc, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (msi-h) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (DMMR)".

Cáncer de mama triple negativo

Keytruda, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan pd-l1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.

Cáncer de cérvix

Keytruda, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen pd-l1 con una CPS ≥ 1 .

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora REVOCAR en su totalidad la Resolución No. 2023027830 de 23 de junio de 2023 del acta 04 DE 2023 numeral 3.4.2.1. y en su lugar, resuelva por medio de un nuevo acto administrativo APROBAR la modificación de ampliación de indicaciones, incluyendo, además de las ya aprobadas, la siguiente indicación:

Acta No. 11 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

“Cáncer de mama triple negativo KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.”.

Por último, APROBAR la actualización de Dosificación y Reacciones Adversas.

CONCEPTO: Dando cumplimiento al fallo de tutela emitido por el TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL DE BOGOTÁ, D.C.– SALA DE FAMILIA –, diecisiete (17) de julio de dos mil veintitrés (2023), RAD.11001-31-10-021-2023-00239-02 (4981) que ordena dar respuesta al trámite del radicado número 20211188752, la Sala, respetuosa de la orden judicial, emite el siguiente concepto:

Revisada la documentación allegada mediante radicados 20211188752/20221122715 / 20231174301, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) encuentra que se presenta recurso de reposición para revocar la resolución No. 2023027830 de 23 de junio de 2023 del Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1.

En su argumentación el interesado presenta análisis interino número 4 con corte a 23 de marzo del 2021 del estudio KEYNOTE-522, resultados ya evaluados y conceptuados por la Sala en el Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1. Adicionalmente, el interesado insiste en señalar que la indicación “Cáncer de mama triple negativo KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés, triple-negative breast cancer) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía” ha sido aprobada en varios países para el medicamento pembrolizumab; así mismo reconoce que los resultados de sobrevida global continúan siendo inmaduros e informa que se compromete a presentar en el segundo semestre 2024 los datos del análisis interino número 6 que se realizará con corte a mayo de 2023, así como el análisis final de sobrevida global a septiembre de 2025. El interesado informa de un estudio que encontró una correlación entre respuesta patológica completa con sobrevida libre de eventos y sobrevida global en pacientes con cáncer de mama triple negativo que recibieron quimioterapia neoadyuvante.

La Sala considera que persiste incertidumbre sobre la eficacia del producto de la referencia en la variable sobrevida global, dado que los datos presentados no alcanzan significancia estadística con respecto al brazo placebo, por lo que es necesario esperar a resultados del estudio KEYNOTE-522 con mayor tiempo de seguimiento. Por lo anterior, la Sala recomienda ratificar la negación de la indicación “Cáncer de mama triple negativo KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés, triple-negative breast cancer) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía”.

Acta No. 11 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Siendo las 16:00 del 3 de Octubre de 2023, se da por terminada la sesión

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSÉ GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMNNIMB

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

ERWIN GUZMÁN AURELA
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 11 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB

DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

LUIS GUILLERMO RESTREPO VÉLEZ
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 11 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16