

COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 13 DE 2024

**SESIÓN ORDINARIA 15, 16 17, 18, 22, 23, Y 29 DE ABRIL DE 2024
TRAMITES PRIORIZADOS TRIBUNAL CUNDINAMARCA PARTE 1**

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.1. MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.1.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.1.1.2. Medicamentos biológicos**
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos**
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**
 - 3.8. ACLARACIONES**

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. Judy Hasleidy Martínez Martínez
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dra. Ligia Lorena Rodríguez Muñoz
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de Síntesis

3.1.1.1 MEDI-MIBI® 500 mcg, KIT PARA PREPARACIÓN RADIOFARMACÉUTICA

Expediente : 20255780
Radicado : 20231141282
Fecha : 29/05/2023
Interesado : SELIG DE COLOMBIA S.A.

Composición: Contiene 0.5 mg por mL de tetrafluoroborato de [Tetrakis (2-metoxi-2-metilpropil-1 isocianuro) cobre(I)]

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Este medicamento es solo para uso diagnóstico:

- Gammagrafía de perfusión miocárdica para la detección y localización de enfermedad arterial coronaria (angina de pecho e infarto de miocardio)
- Evaluación de la función ventricular global. Técnica de primer paso para la determinación de la fracción de eyección y/o SPECT gatillado activado por ECG para la evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, los volúmenes y el movimiento de la pared regional.
- Cintimamamografía para la detección de sospecha de cáncer de mama cuando la mamografía es equívoca, inadecuada o indeterminada.
- Localización de tejido paratiroideo hiperfuncionante en pacientes con enfermedad recurrente o persistente en hiperparatiroidismo primario y secundario, y en pacientes con hiperparatiroidismo primario programados para someterse a cirugía inicial de las glándulas paratiroides.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En las investigaciones de gammagrafía miocárdica en condiciones de estrés, se deben considerar las contraindicaciones generales asociadas con la inducción de estrés ergométrico o farmacológico.

Precauciones y advertencias:

Potencial de hipersensibilidad o reacciones anafilácticas

Si se produce hipersensibilidad o reacciones anafilácticas, se debe suspender inmediatamente la administración del medicamento e iniciar tratamiento intravenoso, si es necesario.

Para permitir una acción inmediata en emergencias, los medicamentos y equipos necesarios, como el tubo endotraqueal y el ventilador, deben estar disponibles de inmediato.

Justificación beneficio/riesgo individual

Para cada paciente, la exposición a la radiación debe ser justificable por el beneficio probable. En todos los casos, la actividad administrada debe ser tan baja como sea razonablemente posible para obtener la información diagnóstica requerida.

Insuficiencia renal o hepática

Se requiere una consideración cuidadosa de la relación riesgo-beneficio en estos pacientes ya que es posible una mayor exposición a la radiación

Población pediátrica

Para obtener información sobre el uso en la población pediátrica Se requiere una cuidadosa consideración de la indicación ya que la dosis efectiva por MBq es mayor que en adultos

Preparación del paciente

El paciente debe estar bien hidratado antes del inicio del examen y se le debe instar a orinar con la mayor frecuencia posible durante las primeras horas posteriores al examen para reducir la radiación. Imágenes cardíacas Si es posible, los pacientes deben ayunar durante al menos cuatro horas antes del estudio. Se recomienda que los pacientes coman una comida ligera en grasas o beban uno o dos vasos de leche después de cada inyección, antes de la toma de imágenes. Esto promoverá una eliminación hepatobiliar rápida de tecnecio (99mTc) sestamibi, lo que resultará en una menor actividad hepática en la imagen.

Interpretación de imágenes de tecnecio (99mTc) sestamibi

Interpretación de la gammagrafía

Es posible que no todas las lesiones mamarias de menos de 1 cm de diámetro se detecten con gammamamografía ya que la sensibilidad del tecnecio (99mTc) sestamibi para la detección de estas lesiones es baja.

Un examen negativo no excluye el cáncer de mama, especialmente en una lesión tan pequeña.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Después del procedimiento

Se debe restringir el contacto cercano con bebés y mujeres embarazadas durante las primeras 24 horas posteriores a la inyección.

Advertencias específicas

En las investigaciones de gammagrafía miocárdica en condiciones de estrés, se deben considerar las contraindicaciones y precauciones generales asociadas con la inducción de estrés ergométrico o farmacológico.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Dependiendo del momento en que administre la inyección, el contenido de sodio administrado al paciente puede, en algunos casos, ser superior a 1 mmol.

Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dieta baja en sodio. Para las precauciones con respecto al peligro ambiental.

Reacciones adversas:

En la siguiente tabla se presenta cómo se reflejan las frecuencias en este tramo:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raro ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: Reacciones graves de hipersensibilidad como disnea, hipotensión, bradicardia, astenia y vómitos (normalmente en las dos horas siguientes a la administración), angioedema. Otras reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas de piel y mucosas con exantema (prurito, urticaria, edema), vasodilatación).

Muy raras: Se han descrito otras reacciones de hipersensibilidad en pacientes predispuestos.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: dolor de cabeza

Raros: convulsiones (poco después de la administración), síncope.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: dolor torácico/angina de pecho, ECG anormal.

Raros: arritmia.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Desórdenes gastrointestinales

Poco frecuentes: Náuseas

Raros: dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: reacciones locales en el lugar de la inyección, hipoestesia y parestesia, enrojecimiento

Frecuencia no conocida: Eritema multiforme.

Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio

Frecuentes: Inmediatamente después de la inyección, se puede observar un sabor metálico o amargo, en parte en combinación con sequedad de boca y una alteración en el sentido del olfato.

Raros: Fiebre, fatiga, mareos, dolor transitorio de tipo artrítico, dispepsia.

Otros trastornos

La exposición a la radiación ionizante está relacionada con la inducción de cáncer y un potencial para el desarrollo de defectos hereditarios. Como la dosis efectiva es de 16,4 mSv cuando se administra la actividad máxima recomendada de 2000 MBq (500 en reposo y 1500 MBq en estrés) para un protocolo de 1 día, se espera que estas reacciones adversas ocurran con baja probabilidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar de las sospechas de reacciones adversas del medicamento después de su autorización. Permite el seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación.

Interacciones:

Los medicamentos que afectan la función del miocardio y/o el flujo sanguíneo pueden causar falsos negativos en el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria. En particular, los bloqueadores beta y los antagonistas del calcio reducen el consumo de oxígeno y, por lo tanto, también afectan la perfusión y los bloqueadores beta inhiben el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial bajo estrés.

Por este motivo, se debe tener en cuenta la medicación concomitante al interpretar los resultados del examen gammagráfico.

Se deben seguir las recomendaciones de las guías aplicables sobre pruebas de esfuerzo ergométricas o farmacológicas.

Cuando la técnica de sustracción se utiliza para obtener imágenes de tejido paratiroideo hiperfuncionante, es probable que el uso reciente de medios de contraste radiológicos que contengan yodo, medicamentos utilizados para tratar el hipertiroidismo o el hipotiroidismo o varios otros medicamentos disminuya la calidad de las imágenes de la tiroides e incluso haga que la sustracción imposible.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para obtener una lista completa de medicamentos que posiblemente interactúen los productos se refieren a los RCP de yoduro de sodio (^{123}I) o pertecnetato de sodio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).

Población pediátrica: Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

Interacciones:

Inhibidores de la bomba de protones

Se ha demostrado que el uso de inhibidores de la bomba de protones se asocia significativamente con la captación de la pared gástrica. Su proximidad a la pared inferior del miocardio puede dar lugar a resultados falsos negativos o falsos positivos y, por tanto, a un diagnóstico incorrecto. Se recomienda un período de espera de al menos 3 días.

Productos con yodo

Cuando se realice la técnica de sustracción para las imágenes de tejido paratiroideo hiperfuncionante, es probable que el uso reciente de medios de contraste radiológicos con yodo, de medicamentos utilizados para tratar el hipertiroidismo o el hipotiroidismo o de otros medicamentos disminuya la calidad de las imágenes tiroideas e incluso imposibilite la sustracción. La lista completa de posibles medicamentos que interactúan está disponible en la ficha técnica de los radiofármacos compuestos de yoduro (^{123}I) de sodio o de pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) de sodio.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Sobredosis

En el caso de administración de una sobredosis del medicamento, la dosis de radiación recibida por el paciente debe reducirse, en la medida de lo posible, aumentando la eliminación corporal del radionúclido mediante micción y defecación frecuentes. Puede ser útil estimar la dosis efectiva aplicada.

Poblaciones especiales:

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil

Cuando se pretende administrar radiofármacos a una mujer en edad fértil, es importante determinar si está embarazada o no. Se debe suponer que cualquier mujer que haya perdido un período está embarazada hasta que se demuestre lo contrario.

En caso de duda sobre su potencial embarazo (si la mujer ha perdido un período, si el período es muy irregular, etc.), se deben ofrecer a la paciente técnicas alternativas que no utilicen radiación ionizante (si las hay).

Embarazo

Los procedimientos con radionúclidos realizados en mujeres embarazadas también implican una dosis de radiación para el feto. Por lo tanto, solo se deben realizar las investigaciones esenciales durante el embarazo, cuando el beneficio probable supere con creces el riesgo en el que corren la madre y el feto.

Lactancia

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Antes de administrar radiofármacos a una madre que está amamantando, se debe considerar la posibilidad de retrasar la administración de radionúclidos hasta que la madre haya dejado de amamantar, y cuál es la elección más adecuada de radiofármacos, teniendo en cuenta la secreción de actividad en la mama.

Si se considera necesaria la administración, *la lactancia materna debe suspenderse durante 24 horas tras la administración de este medicamento y desecharse la leche extraída durante ese periodo*. Se debe restringir el contacto cercano con los bebés durante las primeras 24 horas posteriores a la inyección.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad.

Vía de administración:

Para uso intravenoso. Debido al daño tisular potencial, debe evitarse estrictamente la inyección extravasal de este producto radiactivo. Para uso multidosis.

Precauciones que deben tomarse antes de la manipulación o administración del medicamento:
Este medicamento debe reconstituirse antes de su administración al paciente

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y mayores:

La posología puede variar dependiendo de las características de la cámara gamma y de las modalidades de reconstrucción.

Deberá justificarse la inyección de actividades superior a los NRD locales (Niveles de Referencia para Diagnóstico). El rango de dosis sugerido para la administración intravenosa a un paciente de peso medio (70 kg) es:

Diagnóstico de disminución de la perfusión coronaria y del infarto de miocardio: 400 – 900 MBq

Según la guía Europea de procedimiento para el diagnóstico de cardiopatía isquémica, la dosis recomendada es

- protocolo de dos días: 600–900 MBq/estudio
- protocolo de un día: 400–500 MBq para la primera inyección, y el triple para la segunda.

Evaluación de la función ventricular global: 600 - 800 MBq inyectados en bolo

No debe administrarse más de un total de 2.000 MBq para un protocolo de un día y de 1.800 MBq para un protocolo de dos días. Las dos inyecciones deben administrarse con al menos seis horas de separación entre sí y pueden administrarse en cualquier orden.

Después de la inyección de esfuerzo, debe realizarse el ejercicio durante un minuto más (si es posible).

Para el diagnóstico del infarto de miocardio suele ser suficiente una inyección en reposo. Para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica se requieren dos inyecciones (de esfuerzo y en reposo) a fin de diferenciar la disminución de la captación miocárdica transitoria de la persistente.

Valoración de la función ventricular global 600-800 MBq inyectados en bolo.

Para la obtención de imágenes de la mama: 700-1000 MBq inyectados en bolo, en el brazo opuesto a la lesión

Para la obtención de la imagen de la paratiroides: 200-700 MBq inyectados en bolo.
La actividad típica se incluye dentro del rango de 500-700 MBq.

La posología puede variar dependiendo de las características de la cámara gamma y de las modalidades de reconstrucción.

Debe justificarse debidamente la inyección de actividades superiores a los NRD (Niveles de Referencia para Diagnóstico) locales.

Insuficiencia renal

Debe sopesarse con cautela la actividad a administrarse, ya que puede producirse un incremento de la exposición a la radiación en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

En general, deberá realizarse con cautela la selección de la actividad para los pacientes con disminución de la función hepática, comenzándose normalmente por el extremo inferior del rango de dosificación.

Población pediátrica:

Debe sopesarse minuciosamente el uso en niños y adolescentes, sobre la base de las necesidades clínicas y la evaluación de la relación beneficio/riesgo en este grupo de pacientes. Las actividades a administrar a niños y adolescentes deberán calcularse conforme a las recomendaciones de la tabla de dosificación pediátrica de la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM); la actividad administrada a niños y adolescentes podrá estimarse multiplicando la actividad basal (a efectos de cálculo) por los coeficientes dependientes del peso detallados en la tabla inferior.

$A[\text{MBq}]_{\text{Administrados}} = \text{Actividad Basal} \times \text{Múltiplo}$

La actividad basal es de 63 MBq como agente trazador del cáncer.

Para imagen cardiaca, las actividades basales mínima y máxima son de 42 y 63MBq, respectivamente, para la prueba cardiaca con protocolo de dos días, tanto en fase de esfuerzo como de reposo.

Para el protocolo de imagen cardiaca de un día, la actividad basal es de 28 MBq en reposo y de 84 MBq con esfuerzo. La actividad mínima para cualquier estudio de imagen es de 80 MBq.

Weight [kg]	Multiple	Weight [kg]	Multiple	Weight [kg]	Multiple
3	1	22	5.29	42	9.14
4	1.14	24	5.71	44	9.57
6	1.71	26	6.14	46	10.00
8	2.14	28	6.43	48	10.29
10	2.71	30	6.86	50	10.71
12	3.14	32	7.29	52-54	11.29
14	3.57	34	7.72	56-58	12.00
16	4.00	36	8.00	60-62	12.71
18	4.43	38	8.43	64-66	13.43
20	4.86	40	8.86	68	14.00

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión N/A allegado mediante radicado 20231141282
- IPP versión N/A allegado mediante radicado 20231141282

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario, aprobación de información de inserto/IPP (Ficha técnica o resumen de las características del producto) fecha de la revisión del texto 04. Junio, 2020 allegado mediante radicado 20231141282 e inclusión en norma farmacológica, para el producto MEDI-MIBI® 500 mcg, kit para preparación radiofarmacéutica, principio activo tetrafluoroborato de [Tetrakis (2-metoxi-2-metilpropil-1 isocianuro) cobre(I)], en las indicaciones: *“Este medicamento es solo para uso diagnóstico: • Gammagrafía de perfusión miocárdica para la detección y localización de enfermedad arterial coronaria (angina de pecho e infarto de miocardio). • Evaluación de la función ventricular global. Técnica de primer paso para la determinación de la fracción de eyección y/o SPECT gatillado activado por ECG para la evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, los volúmenes y el movimiento de la pared regional. • Cintimamamografía para la detección de sospecha de cáncer de mama cuando la mamografía es equívoca, inadecuada o indeterminada. • Localización de tejido paratiroideo hiperfuncionante en pacientes con enfermedad recurrente o persistente en hiperparatiroidismo primario y secundario, y en pacientes con hiperparatiroidismo primario programados para someterse a cirugía inicial de las glándulas paratiroides”*.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala considera que la información del formato de presentación y la IPP en los apartados correspondientes debe ser idéntica, y en este sentido recomienda al interesado que en el formato de presentación en la respuesta al auto incluya la siguiente información:

Incluir en el formato de presentación los siguientes textos:

Interacciones:

Inhibidores de la bomba de protones

Se ha demostrado que el uso de inhibidores de la bomba de protones se asocia significativamente con la captación de la pared gástrica. Su proximidad a la pared inferior del miocardio puede dar lugar a resultados falsos negativos o falsos positivos y, por tanto, a un diagnóstico incorrecto. Se recomienda un período de espera de al menos 3 días.

Productos con yodo

Cuando se realice la técnica de sustracción para las imágenes de tejido paratiroideo hiperfuncionante, es probable que el uso reciente de medios de contraste radiológicos con yodo, de medicamentos utilizados para tratar el hipertiroidismo o el hipotiroidismo o de otros medicamentos disminuya la calidad de las imágenes tiroideas e incluso imposibilite la sustracción. La lista completa de posibles medicamentos que interactúan está disponible en la ficha técnica de los radiofármacos compuestos de yoduro (^{123}I) de sodio o de pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) de sodio.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Sobredosis

En el caso de administración de una sobredosis del medicamento, la dosis de radiación recibida por el paciente debe reducirse, en la medida de lo posible, aumentando la eliminación corporal del radionúclido mediante micción y defecación frecuentes. Puede ser útil estimar la dosis efectiva aplicada.

Ajustar el siguiente texto:

Lactancia: Cambiar la frase “se debe interrumpir la lactancia durante 24 horas y desechar los alimentos extraídos” por “la lactancia materna debe suspenderse durante 24 horas tras la administración de este medicamento y desecharse la leche extraída durante ese periodo”.

En cuanto al inserto y la información para prescribir, la Sala recomienda al interesado ajustar las indicaciones así:

Este medicamento es solo para uso diagnóstico: • **Gammagrafía de perfusión miocárdica para la detección y localización de enfermedad arterial coronaria (angina de pecho e infarto de miocardio).** • **Evaluación de la función ventricular global. Técnica de primer paso para la determinación de la fracción de eyección y/o SPECT gatillado activado por ECG para la evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, los volúmenes y el movimiento de la pared regional.** • **Mamogammagrafía para la detección de sospecha de cáncer de mama cuando la mamografía es equívoca, inadecuada o indeterminada.** • **Localización de tejido paratiroideo hiperfuncionante en pacientes con enfermedad recurrente o persistente en hiperparatiroidismo primario y secundario, y en pacientes con**

hiperparatiroidismo primario programados para someterse a cirugía inicial de las glándulas paratiroides.

La Sala solicita al interesado que debe registrar en español la composición del producto de la referencia en el formato de presentación.

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

3.1.2. Medicamentos Biológicos

3.1.2.1 TALVEY® 2 mg/mL Solución Inyectable

Expediente : 20253174
Radicado : 20231107065
Fecha : 24/04/2023
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene: Talquetamab 2 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

TALVEY® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída, que hayan recibido previamente al menos 3 terapias previas, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38 o pacientes refractarios a esas tres clases terapéuticas.

Contraindicaciones: Ninguno

Precauciones y advertencias:

Síndrome de liberación de citocinas (CRS)

El síndrome de liberación de citocinas, que incluye reacciones mortales o potencialmente mortales, puede ocurrir en pacientes que reciben TALVEY® (ver sección Reacciones adversas). Los signos y síntomas clínicos del CRS pueden incluir, entre otros, pirexia, hipotensión, escalofríos, hipoxia, cefalea y taquicardia. Las complicaciones potencialmente mortales del CRS pueden incluir disfunción cardíaca, síndrome de dificultad respiratoria aguda, toxicidad neurológica, insuficiencia renal y/o hepática y coagulación intravascular diseminada (DIC, por sus siglas en inglés).

Iniciar la terapia de TALVEY® con la dosificación de la fase de titulación y administrar los medicamentos previos al tratamiento (corticosteroides, antihistamínicos y antipiréticos) antes de cada dosis de TALVEY® durante la fase de titulación para reducir el riesgo de CRS. Monitorear a los pacientes después de la administración de TALVEY® adecuadamente. En pacientes que experimenten CRS, administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TALVEY® (ver sección Posología y forma administración - Dosis - Adultos (≥ 18 años), Medicamentos previos al tratamiento, Modificaciones de dosis por reacciones adversas).

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica en caso de que se presenten signos o síntomas de CRS. Al primer signo de CRS, evaluar inmediatamente al paciente para hospitalización e instituir tratamiento con cuidados de apoyo, tocilizumab y/o corticosteroides, según la gravedad. Durante el CRS debe evitarse el uso de factores de crecimiento mieloides, en particular el factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF, por sus siglas en inglés). Suspender TALVEY® hasta que el CRS se resuelva (*ver sección Posología y forma de administración - Modificaciones de dosis por reacciones adversas*).

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS)

Se han producido ICANS, incluidas reacciones mortales, después del tratamiento con TALVEY® (*ver sección Reacciones adversas*). El inicio del ICANS puede ser concurrente con el CRS, después de la resolución del CRS o en ausencia del CRS. Los signos y síntomas clínicos del ICANS pueden incluir, pero no están limitados a, estado de confusión, nivel de conciencia deprimido, desorientación, somnolencia, letargo y bradifrenia.

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas del ICANS y tratarlos de inmediato. Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica en caso de que se presenten signos o síntomas del ICANS. A la primera señal del ICANS, evaluar inmediatamente al paciente y proporcionar cuidados de soporte según la gravedad; suspender o discontinuar TALVEY® según la gravedad y siga las recomendaciones de manejo (*ver sección Posología y forma de administración - Modificaciones de dosis por reacciones adversas*).

Toxicidad oral

Pueden ocurrir toxicidades orales, que incluyen disgeusia, xerostomía, disfagia y estomatitis, después del tratamiento con TALVEY® (*ver sección Reacciones adversas*). El setenta y siete por ciento (77%) de los pacientes tuvo eventos de Grado 1 o 2, y los eventos de Grado 3 ocurrieron en el 2% de los pacientes.

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad oral. Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica en caso de que se presenten signos o síntomas de toxicidad oral y proporcionar cuidados de soporte. Los cuidados de soporte pueden incluir agentes estimulantes de la saliva, enjuague bucal con esteroides o consulta con un nutricionista. Interrumpir TALVEY® o considerar una dosificación menos frecuente (*ver sección Posología y forma de administración - Modificaciones de dosis por reacciones adversas*).

Con el tiempo, puede ocurrir una pérdida de peso notable (*ver sección Reacciones adversas*). El cambio de peso se debe monitorear regularmente durante el tratamiento. Se debe evaluar adicionalmente la pérdida de peso clínicamente significativa.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, incluidas infecciones potencialmente mortales o mortales, en pacientes que reciben TALVEY® (*ver sección Reacciones adversas*). Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con TALVEY® y tratarlos adecuadamente. Administrar antimicrobianos profilácticos de acuerdo con las pautas locales. Suspender TALVEY® como se indica (*ver sección Posología y forma de administración - Modificaciones de dosis por reacciones adversas*).

Citopenias

Se han observado neutropenia y trombocitopenia de Grado 3 o 4 emergentes del tratamiento en pacientes que recibieron TALVEY®. La mayoría de los eventos ocurrieron durante las primeras 8 a 10 semanas. Monitorear los recuentos sanguíneos completos durante el tratamiento y suspender TALVEY® según se justifique (*ver sección Posología y forma de administración - Modificaciones de dosis por reacciones adversas*).

Reacciones cutáneas

Erupción, incluida erupción maculopapular, eritema y erupción eritematosa, ocurrieron en pacientes que recibieron TALVEY® (*ver sección Reacciones adversas*). Monitorear la progresión de la erupción para una intervención temprana y tratamiento con corticosteroides. Las erupciones se deben tratar de manera agresiva con esteroides tópicos y se debe considerar de forma temprana el uso de un ciclo corto de esteroides orales para reducir el riesgo de progresión de la erupción.

Vacunas

La respuesta inmune a las vacunas puede verse reducida al recibir TALVEY®. No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o después del tratamiento con TALVEY®. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento, durante el tratamiento y al menos 4 semanas después del tratamiento.

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de Talquetamab según la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. No se puede establecer de forma fiable una relación causal con Talquetamab en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La seguridad de TALVEY® se evaluó en 339 pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario, incluidos pacientes expuestos a una terapia previa de redirección de células T, tratados con TALVEY® con el régimen de dosificación recomendado en MonumenTAL-1. La mediana de duración del tratamiento fue 4.5 (intervalo: 0.0 a 25.3) meses.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron CRS, disgeusia, trastorno de las uñas, dolor musculoesquelético, neutropenia, trastorno de la piel, erupción cutánea, fatiga, disminución de peso, anemia, xerostomía, pirexia, xerosis, trombocitopenia, linfopenia, disfagia, diarrea e infección del tracto respiratorio superior. Las reacciones adversas graves notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron CRS, pirexia, ICANS, sepsis, COVID-19, infección bacteriana, neutropenia, neumonía e infección viral. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción del tratamiento fueron ICANS (1.1%) y disminución de peso (0.9%).

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos se enumeran a continuación por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

La Tabla 10 resume las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron TALVEY®.

Tabla 10: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con TALVEY® en MonumentAL-1 (N = 339)

Clasificación por sistemas y órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia	Cualquier grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones			
Infección bacteriana ¹	Muy frecuente	35 (11%)	9 (2.7%)
Infección por hongos ²	Muy frecuente	34 (10%)	1 (0.3%)
COVID-19 ³	Muy frecuente	35 (11%)	9 (2.7%)
Sepsis ⁴	Frecuente	15 (4.4%)	13 (3.8%)
Neumonía ⁵	Frecuente	20 (5.9%)	10 (2.9%)
Infección viral ⁶	Frecuente	19 (5.6%)	6 (1.8%)
Infección del tracto respiratorio superior ⁷	Muy frecuente	70 (21%)	5 (1.5%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia ⁸	Muy frecuente	144 (43%)	94 (28%)
Anemia ⁹	Muy frecuente	116 (34%)	101 (30%)
Trombocitopenia	Muy frecuente	95 (28%)	67 (20%)
Linfopenia	Muy frecuente	85 (25%)	81 (24%)
Leucopenia	Muy frecuente	57 (17%)	36 (11%)
Trastornos del sistema inmunológico			
Síndrome de liberación de citocinas	Muy frecuente	257 (76%)	5 (1.5%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Disminución del apetito	Muy frecuente	64 (19%)	4 (1.2%)
Hipotasemia	Muy frecuente	52 (15%)	10 (2.9%)
Hipofosfatemia ¹⁰	Muy frecuente	45 (14%)	20 (5.9%)
Trastornos del sistema nervioso			
Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunes ¹¹	Frecuente	25 (8.4%)	4 (1.5%)
Encefalopatía ¹²	Frecuente	30 (8.8%)	0
Dolor de cabeza ¹³	Muy frecuente	83 (19%)	2 (0.6%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ¹⁴	Muy frecuente	57 (17%)	0
Dysnea ¹⁵	Muy frecuente	36 (11%)	5 (1.5%)
Dolor oral ¹⁶	Muy frecuente	34 (10%)	0
Trastornos gastrointestinales			
Disgeusia ¹⁷	Muy frecuente	238 (70%)	0
Xerostomía ¹⁸	Muy frecuente	114 (34%)	0
Disfagia	Muy frecuente	79 (23%)	3 (0.9%)
Diarrea	Muy frecuente	72 (21%)	3 (0.9%)
Estomatitis ¹⁹	Muy frecuente	62 (18%)	4 (1.2%)
Náuseas	Muy frecuente	55 (17%)	0
Estreñimiento	Muy frecuente	54 (16%)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ²⁰	Muy frecuente	127 (37%)	12 (3.5%)
Trastorno de la piel ²¹	Muy frecuente	139 (41%)	1 (0.3%)
Xerosis ²²	Muy frecuente	101 (30%)	0
Prurito	Muy frecuente	66 (19%)	1 (0.3%)
Trastorno de las uñas ²³	Muy frecuente	168 (50%)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Dolor musculoesquelético ²⁴	Muy frecuente	146 (43%)	11 (3.2%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ²⁵	Muy frecuente	124 (37%)	12 (3.5%)
Disminución de peso	Muy frecuente	119 (35%)	5 (1.5%)
Prurito ²⁶	Muy frecuente	102 (30%)	5 (1.5%)
Dolor ²⁷	Muy frecuente	60 (18%)	6 (1.8%)
Edema ²⁸	Muy frecuente	49 (14%)	0
Reacción en el lugar de la inyección ²⁹	Muy frecuente	44 (13%)	0
Investigaciones			
Elevación de transaminasas ³⁰	Muy frecuente	42 (12%)	11 (3.2%)

Los eventos adversos se codifican utilizando MedDRA Versión 24.1.

Nota: Los resultados incluyen el diagnóstico de CRS e ICANS; se excluyen los síntomas del CRS o ICANS.

* El ICANS solo se recopiló para la fase 2. El denominador se basa en el número de pacientes en la fase 2 (N = 265).

‡ Según CTCAE v4.03, el grado de toxicidad máximo para la disgeusia es 2 y el grado de toxicidad máximo para la boca seca es 3.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 1 Infección bacteriana: carbunco, celulitis, infección por citrobacter, colitis por clostridium difficile, infección por clostridium difficile, cistitis escherichia, cistitis klebsiella, diverticulitis, pielonefritis por escherichia, folliculitis, gastroenteritis por escherichia coli, gastritis por helicobacter, ehrlichiosis humana, klebsiella sepsis, infección por moraxella, otitis media aguda, queratólisis con hoyos, bacteriemia por pseudomonas, piuria, absceso renal, infección cutánea, infección estafilocócica, absceso dental, infección dental, infección del tracto urinario por enterococos e infección del tracto urinario por pseudomonas.
- 2 Infección micótica: tiña corporal, infección por cándida, infección del oído por hongos, infección micótica, infección cutánea micótica, candidiasis genital, candidiasis esofágica, onicomycosis, candidiasis oral, infección micótica oral, candidiasis orofaríngea, tinea pedis, candidiasis vulvovaginal e infección micótica vulvovaginal.
- 3 COVID-19: COVID-19 asintomático, COVID-19, neumonía por COVID-19 y síndrome inflamatorio multisistémico.
- 4 Sepsis: bacteriemia, bacteriemia por enterobacter, sepsis por escherichia, sepsis fúngica, sepsis neumocócica, sepsis por salmonella, sepsis, shock séptico, bacteriemia estafilocócica, sepsis estafilocócica y bacteriemia estreptocócica.
- 5 Neumonía: neumonía y neumonía estreptocócica.
- 6 Infección viral: conjuntivitis viral, infección diseminada por virus varicela zoster, gastroenteritis viral, infección por HCoV-HKU1, herpes oftálmico, influenza, infección por metapneumovirus, infección por norovirus, infección por virus parainfluenza, bronquiolitis por virus respiratorio sincitial, infección por virus respiratorio sincitial, retinitis viral e infección viral.
- 7 Infección del tracto respiratorio superior: bronquiolitis, bronquitis, nasofaringitis, faringitis, infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio bacteriana, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.
- 8 Neutropenia: neutropenia febril y neutropenia.
- 9 Anemia: anemia y deficiencia de hierro.
- 10 Hipofosfatemia: disminución de fósforo en sangre e hipofosfatemia.
- 11 Encefalopatía: agitación, amnesia, afasia, bradifrenia, estado de confusión, delirio, desorientación, encefalopatía, alucinaciones, letargo, deterioro de la memoria, inquietud, trastornos del sueño y somnolencia.
- 12 Cefalea: cefalea, migraña, cefalea procedimental y cefalea tensional.
- 13 Tos: tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
- 14 Disnea: insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria y taquipnea.
- 15 Dolor oral: dolor orofaríngeo
- 16 Disgeusia: ageusia, disgeusia, hipogeusia y trastorno del gusto.
- 17 Estomatitis: queilitis, glositis, glosodinia, ulceración bucal, malestar bucal, eritema de la mucosa bucal, dolor bucal, estomatitis, lengua hinchada, molestia lingual, eritema lingual, edema lingual y ulceración lingual.
- 18 Erupción: dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, eritema, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis por estasis.
- 19 Trastorno de la piel: síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, queratodermia palmoplantar, decoloración de la piel, exfoliación de la piel y fisuras cutáneas.
- 20 Xerosis: ojo seco, piel seca y xerosis.
- 21 Trastorno de las uñas: coiloniquia, trastorno del lecho de la uña, fisura de la cutícula de la uña, decoloración de la uña, trastorno de la uña, distrofia de la uña, hipertrofia de la uña, picaduras en la uña, formación de estrías en la uña, toxicidad en la uña, onicoclasia, onicolisis y onicomadesis.
- 22 Dolor musculoesquelético: artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, osteoartritis, dolor en las extremidades y dolor sacro.
- 23 Fatiga: astenia, fatiga y malestar.
- 24 Pirexia: pirexia y fiebre asociada a tumor.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

25 Dolor: síndrome de pies ardientes, dolor por cáncer, dolor en el sitio del catéter, coccigodinia, dolor de oído, dolor ocular, dolor en el costado, dolor gastrointestinal, dolor gingival, dolor en la ingle, dolor en los ganglios linfáticos, dolor torácico no cardíaco, dolor, dolor en la mandíbula, dolor pélvico, dolor procedimental, dolor en el sitio de punción, dolor en los senos paranasales, dolor en los tendones, dolor testicular, dolor de muelas, dolor en los tumores y dolor en las vías urinarias.

26 Edema: retención de líquidos, hinchazón gingival, hipervolemia, hinchazón articular, hinchazón de labios, edema, edema periférico, edema periorbitario, hinchazón e hinchazón periférica.

27 Reacción en el lugar de la inyección: malestar en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, irritación en el lugar de la inyección, placa en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, erupción en el lugar de la inyección y reacción en el lugar de la inyección.

28 Elevación de transaminasas incluye: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de transaminasas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citocinas

En MonumentAL-1 (N = 339), se produjo CRS en el 76% de los pacientes. La mayoría de los eventos fueron de Grado 1 o 2, y los eventos de Grado 3 ocurrieron en el 1.5% de los pacientes. El treinta por ciento (30%) de los pacientes experimentó más de un evento del CRS. La mayoría de los eventos ocurrieron durante la fase de titulación después de la dosis de 0.01 mg/kg (29%), la dosis de 0.06 mg/kg (44%), la dosis de 0.3 mg/kg (para pacientes que recibieron dosis quincenales [cada 2 semanas]; 33%), o la dosis de tratamiento inicial (0.4 mg/kg [30%] o 0.8 mg/kg [12%]). Menos del 3% de los eventos del CRS ocurrieron a partir de la semana 5 en adelante; todos los eventos fueron de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio del CRS fue 27 horas desde la última dosis, el 92% de los eventos ocurrieron dentro de las 48 horas posteriores a la última dosis, y la mediana de duración fue 17 horas. Se utilizaron tocilizumab y corticosteroides para tratar el 38% y el 5% de los eventos del CRS, respectivamente.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS)

En MonumentAL-1 (N = 265), el ICANS ocurrió en el 9% (n = 25) de los pacientes. La mayoría de los eventos fueron de Grado 1 o 2, y los eventos de Grado 3 ocurrieron en el 1.5% de los pacientes. Las manifestaciones clínicas más frecuentes reportadas del ICANS fueron estado de confusión (4.2%) y somnolencia (1.9%). El sesenta y cuatro por ciento (64%) fueron concurrentes con el CRS (durante o dentro de los 7 días de la resolución del CRS). El tres por ciento (3%) de los pacientes experimentó más de un evento del ICANS. La mayoría de los pacientes experimentaron ICANS durante la fase de titulación después de la dosis de 0.01 mg/kg, la dosis de 0.06 mg/kg o la dosis de tratamiento inicial (0.4 mg/kg y 0.8 mg/kg) (3% cada uno). La mediana de tiempo hasta el inicio fue 31 horas desde la última dosis, el 67% de los eventos comenzaron dentro de las 48 horas posteriores a la última dosis y la mediana de duración fue 11 horas.

Además, se reportó un evento ICANS fatal en MonumentAL1.

Infecciones graves

En MonumentAL-1 (N = 339), se produjeron infecciones de Grado 3 o Grado 4 en el 16% de los pacientes e infecciones mortales en el 1.5% de los pacientes.

Reacciones cutáneas

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En MonumentAL-1 (N = 339), la mayoría de los casos de erupción cutánea fueron de Grado 1 o 2, y los eventos de Grado 3 ocurrieron en el 3.5% de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la erupción fue 21 días.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con TALVEY®.

Talquetamab provoca la liberación de citocinas (*ver sección Propiedades farmacodinámicas - Efectos farmacodinámicos*) que pueden suprimir la actividad de las enzimas del citocromo P450 (CYP), lo que potencialmente da como resultado una mayor exposición de los sustratos del CYP. Se espera que el mayor riesgo de interacción farmacológica ocurra desde el inicio de la fase de titulación de talquetamab hasta 9 días después de la primera dosis de tratamiento y durante y después del CRS (*ver sección Advertencias y precauciones - Síndrome de liberación de citocinas*). Monitorear la toxicidad o las concentraciones de fármacos que son sustratos del CYP (por ejemplo, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5) donde los cambios mínimos de concentración pueden provocar reacciones adversas graves. Ajustar la dosis de los fármacos sustrato del CYP concomitantes (por ejemplo, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5) según sea necesario.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

TALVEY® se administra por inyección subcutánea.

Administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de cada dosis de TALVEY® durante la fase de titulación (*ver sección Posología y forma administración: Medicamentos de pretratamiento*).

Dosis - Adultos (≥ 18 años)

Administrar TALVEY® por vía subcutánea con un esquema de dosificación semanal o quincenal (cada 2 semanas) de acuerdo con la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis recomendada de TALVEY®

Esquema de dosificación	Fase	Día	TALVEY® Dosis ^a
Esquema de dosificación semanal	Fase de titulación	Día 1	0.01 mg/kg
		Día 3 ^b	0.06 mg/kg
		Día 5 ^b	0.4 mg/kg
	Fase de tratamiento	Una vez a la semana a partir de entonces ^c	0.4 mg/kg
Esquema de dosificación quincenal (cada 2 semanas)	Fase de titulación	Día 1	0.01 mg/kg
		Día 3 ^b	0.06 mg/kg
		Día 5 ^b	0.4 mg/kg
		Día 7 ^b	0.8 mg/kg
	Fase de tratamiento	Una vez cada 2 semanas a partir de entonces ^c	0.8 mg/kg

a Basado en el peso corporal real.

b La dosis se puede administrar entre 2 a 4 días después de la dosis anterior y se puede dar hasta 7 días después de la dosis anterior para permitir la resolución de las reacciones adversas.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

c Mantener un mínimo de 6 días entre dosis semanales y un mínimo de 12 días entre dosis quincenales (cada 2 semanas).

Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica y monitorear a los pacientes durante 48 horas después de la administración de todas las dosis dentro de la fase de titulación de TALVEY® para detectar signos y síntomas del síndrome de liberación de citocinas (CRS, por sus siglas en inglés) y el síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS, por sus siglas en inglés) (ver sección Advertencias y precauciones).

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Medicamentos previos al tratamiento

Administrar los siguientes medicamentos previos al tratamiento 1 a 3 horas antes de cada dosis de TALVEY® durante la fase de titulación para reducir el riesgo de CRS (ver sección Advertencias y precauciones - Síndrome de liberación de citocinas).

- Corticosteroide (dexametasona oral o intravenosa, 16 mg o equivalente)
- Antihistamínico (difenhidramina oral o intravenosa, 50 mg o equivalente)
- Antipiréticos (paracetamol oral o intravenoso, 650 mg a 1000 mg o equivalente)

Puede ser necesaria la administración de medicamentos previos al tratamiento para dosis posteriores de TALVEY® para pacientes que repiten dosis dentro de la fase de titulación de TALVEY® debido a retrasos en la dosis (Tabla 2) o para pacientes que experimentan CRS (Tabla 3).

Retrasos en la dosis

Si se retrasa una dosis de TALVEY®, reiniciar el tratamiento según las recomendaciones de la Tabla 2 y reanudar la dosificación semanal o quincenal (cada 2 semanas) adecuadamente (ver sección Posología y forma de administración - Dosis - Adultos (≥ 18 años)). Administrar medicamentos previos al tratamiento antes de reiniciar TALVEY®, y monitorear a los pacientes después de la administración de TALVEY® (ver sección Posología y forma de administración - Medicamentos previos al tratamiento).

Tabla 2: Recomendaciones para reiniciar TALVEY® después del retraso de dosis

Esquema de dosificación	Última dosis administrada	Tiempo desde la última dosis administrada	Recomendación de TALVEY®*
Esquema de dosificación semanal	0.01 mg/kg	Más de 7 días	Reiniciar con 0.01 mg/kg
	0.06 mg/kg	8 a 28 días	Repetir 0.06 mg/kg
		Más de 28 días	Reiniciar con 0.01 mg/kg
	0.4 mg/kg	8 a 28 días	Repetir 0.4 mg/kg
		29 a 56 días	Reiniciar con 0.06 mg/kg
		Más de 56 días	Reiniciar con 0.01 mg/kg
Esquema de dosificación quincenal (Cada 2 semanas)	0.01 mg/kg	Más de 7 días	Reiniciar con 0.01 mg/kg
	0.06 mg/kg	8 a 28 días	Repetir 0.06 mg/kg
		Más de 28 días	Reiniciar con 0.01 mg/kg
	0.4 mg/kg	8 a 28 días	Repetir 0.4 mg/kg
		29 a 56 días	Reiniciar con 0.06 mg/kg
		Más de 56 días	Reiniciar con 0.01 mg/kg
	0.8 mg/kg	14 a 28 días	Repetir 0.8 mg/kg
		29 a 56 días	Reiniciar con 0.4 mg/kg
		Más de 56 días	Reiniciar con 0.01 mg/kg

* Administrar medicamentos previos al tratamiento antes de reiniciar TALVEY®. Después de reiniciar TALVEY®, reanudar la dosificación semanal o quincenal (cada 2 semanas) adecuadamente (ver sección Posología y forma administración-Dosis -Adultos (≥ 18 años)).

Modificaciones de dosis por reacciones adversas

Es posible que se requieran retrasos en la dosis para controlar las toxicidades relacionadas con el TALVEY® (ver sección Advertencias y Precauciones).

Consultar las Tablas 3 y 4 para conocer las acciones recomendadas para el manejo del CRS e ICANS. Consultar la Tabla 5 para conocer las modificaciones de dosis recomendadas para otras reacciones adversas.

Síndrome de liberación de citocinas (CRS)

Identificar el CRS según la presentación clínica (ver sección Advertencias y precauciones - Síndrome de liberación de citocinas). Evaluar y tratar otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión. Si se sospecha CRS, discontinuar TALVEY® hasta que el CRS se resuelva y manejarlo de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 3. Administrar terapia de apoyo para el CRS, que puede incluir cuidados intensivos para el CRS grave o potencialmente mortal. Considerar la posibilidad de realizar pruebas de laboratorio para monitorear la coagulación intravascular diseminada (DIC), los parámetros hematológicos y la función pulmonar, cardíaca, renal y hepática.

Tabla 3: Recomendaciones para el manejo del CRS

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Grado ^a del CRS	Acciones de TALVEY [®]	Tocilizumab ^b	Corticosteroides ^c
Grado 1 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) ^c	Suspender TALVEY [®] hasta que se resuelva el CRS. Administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TALVEY [®] .	Puede ser considerado.	No aplica
Grado 2 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) ^d con: - Hipotensión que responde a líquidos y no requiere vasopresores, o - Requerimiento de oxígeno mediante cánula nasal de bajo flujo^e o blow-by.	Suspender TALVEY [®] hasta que se resuelva el CRS. Administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TALVEY [®] . Monitorear al paciente diariamente durante 48 horas después de la siguiente dosis de TALVEY [®] . Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica durante el monitoreo diario.	Administrar tocilizumab ⁵ 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (sin exceder los 800 mg). Repetir tocilizumab cada 8 horas según sea necesario, si no responde a los líquidos intravenosos o al aumento de oxígeno suplementario. Limitar a un máximo de 3 dosis en un período de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Si no hay mejoría dentro de las 24 horas posteriores al inicio de tocilizumab, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día o dexametasona 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar con el uso de corticosteroides hasta que el evento sea de Grado 1 o menos, luego disminuir durante 3 días.
Grado 3 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) ^d con: - Hipotensión que requiere un vasopresor, con o sin vasopresina, o - Requerimiento de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo, mascarilla, mascarilla sin reinhalación o mascarilla Venturi	<u>Duración < 48 horas</u> Por Grado 2. <u>Recurrente o Duración ≥ 48 horas</u> Discontinuar TALVEY [®] de forma permanente.	Administrar tocilizumab 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (sin exceder los 800 mg). Repetir tocilizumab cada 8 horas según sea necesario, si no responde a los líquidos intravenosos o al aumento de oxígeno suplementario. Limitar a un máximo de 3 dosis en un período de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Si no hay mejoría, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día o dexametasona (por ejemplo, 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas). Continuar con el uso de corticosteroides hasta que el evento sea de Grado 1 o menos, luego disminuir durante 3 días.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Grado 4 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) ^d con: - Hipotensión que requiere múltiples vasopresores (excluida la vasopresina). - O, requerimiento de oxígeno de presión positiva (por ejemplo, presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP, por sus siglas en inglés], presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias [BiPAP, por sus siglas en inglés], intubación y ventilación mecánica)	Discontinuar TALVEY® de forma permanente.	Administrar tocilizumab 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (sin exceder los 800 mg). Repetir tocilizumab cada 8 horas según sea necesario, si no responde a los líquidos intravenosos o al aumento de oxígeno suplementario. Limitar a un máximo de 3 dosis en un período de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Como se indicó anteriormente o administrar 1000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa por día durante 3 días, a criterio del médico. Si no mejora o si la condición empeora, considerar inmunosupresores alternativos ^e .
--	---	---	---

a Basado en la clasificación ASTCT para el CRS (Lee et al 2019).

b Consultar la información para prescribir de tocilizumab para obtener detalles.

c Tratar el CRS que no responde según las pautas institucionales.

d Atribuido al CRS. Es posible que la fiebre no siempre esté presente al mismo tiempo que la hipotensión o la hipoxia, ya que puede estar enmascarada por intervenciones como el tratamiento con antipiréticos o anticitocinas (por ejemplo, tocilizumab o corticosteroides).

e La cánula nasal de bajo flujo es ≤ 6 L/min y la cánula nasal de alto flujo es > 6 L/min.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS)

A la primera señal del ICANS, suspender TALVEY® y considerar una evaluación neurológica. Descartar otras causas de síntomas neurológicos. Proporcionar terapia de apoyo, que puede incluir cuidados intensivos, para ICANS graves o potencialmente mortales (*ver sección Advertencias y precauciones - ICANS*). Las recomendaciones de manejo para del ICANS se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4: Recomendaciones para el manejo del ICANS

Grado del ICANS ^{a, b}	CRS asociados	Sin CRS asociados
Grado 1 Puntuación ICE ^c 7-9 o nivel de conciencia deprimido ^d : se despierta espontáneamente.	Manejar del CRS según la Tabla 3. Monitorear los síntomas neurológicos. Suspender TALVEY [®] hasta que el ICANS se resuelva. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (por ejemplo, Levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.	Monitorear los síntomas neurológicos.
Grado 2 Puntuación ICE ^c 3-6 o nivel de conciencia deprimido ^d : se despierta con el llamado por voz.	Administrar tocilizumab según la Tabla 3 para el manejo del CRS. Si no hay mejoría después de comenzar con tocilizumab, administrar dexametasona ^a 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas si no está tomando otros corticosteroides. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o menor, luego disminuir. Suspender TALVEY [®] hasta que el ICANS se resuelva. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (por ejemplo, Levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Monitorear al paciente diariamente durante 48 horas después de la siguiente dosis de TALVEY [®] . Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica durante el monitoreo diario.	Administrar dexametasona ^a 10mg por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o menor, luego disminuir.
Grado 3 Puntuación ICE ^c 0-2 (Si la puntuación ICE es 0, pero el paciente no está alertable (por ejemplo, despierto con afasia global) y puede realizar una evaluación) o nivel de conciencia deprimido ^d : se despierta solo al estímulo táctil, o convulsiones ^d , que sea: ● cualquier convulsión clínica, focal o generalizada, que se resuelva rápidamente, o ● convulsiones no epilépticas en el electroencefalograma (EEG,	Administrar tocilizumab según la Tabla 3 para el manejo del CRS. Administrar dexametasona ^a 10 mg por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y repetir la dosis cada 6 horas. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o menor, luego disminuir.	Administrar dexametasona ^a 10mg por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o menor, luego disminuir.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

por sus siglas en inglés) que se resuelven con intervención, o presión intracraneal elevada: edema focal/local en la neuroimagen^d.	Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (por ejemplo, Levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. <u>Primera aparición:</u> Suspender TALVEY® hasta que el ICANS se resuelva. Monitorear al paciente diariamente durante 48 horas después de la siguiente dosis de TALVEY®. Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica durante el monitoreo diario. <u>Recurrente:</u> Discontinuar TALVEY® de forma permanente.
Grado 4 Puntuación ICE^c 0 (El paciente no es alertable y no se le puede realizar la evaluación de ICE) o nivel de conciencia deprimido^d ya sea: ● El paciente no es alertable o requiere estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertar, o ● Estupor o coma, o convulsiones^d, ya sea: ● Convulsión prolongada potencialmente mortal (> 5 minutos), o ● Convulsiones clínicas o eléctricas repetidas sin retorno a la línea de base en el medio, o hallazgos motores^d: ● Debilidad motora focal profunda como hemiparesia o paraparesia, o presión intracraneal elevada/edema cerebral^d, con signos/síntomas como: ● Edema cerebral difuso por la neuroimagen, o ● Descerebración o Postura de decorticación, o ● Parálisis del VI par craneal, o ● Papiledema, o ● Tríada de Cushing.	Administrar tocilizumab según la Tabla 3 para el manejo del CRS. Administrar dexametasona^a 10 mg por vía intravenosa y repetir la dosis cada 6 horas. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o menor, luego disminuir. Alternativamente, considerar la administración de metilprednisolona 1000 mg por día por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y continuar con metilprednisolona 1000 mg por día por vía intravenosa durante 2 o más días. Administrar dexametasona^a 10mg por vía intravenosa y repetir dosis cada 6 horas. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o menor, luego disminuir. Alternativamente, considerar la administración de metilprednisolona 1000mg por día por vía intravenosa durante 3 días; si mejora, manejar como se indicó anteriormente. Discontinuar TALVEY™ de forma permanente. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (por ejemplo, Levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. En caso de presión intracraneal elevada/edema cerebral, consultar las directrices institucionales locales para el tratamiento.

a El manejo está determinado por el evento más grave, no atribuible a ninguna otra causa.

b Puntuación ASTCT 2019 para el ICANS.

c Si el paciente está despierto y puede realizar la evaluación de la encefalopatía asociada a células inmunitarias (ICE, por sus siglas en inglés), evaluar: **Orientación** (orientada al año, mes, ciudad, hospital = 4 puntos); **Nombrar** (nombrar 3 objetos, por ejemplo, Señalar el reloj, bolígrafo, botón = 3 puntos); **Seguir órdenes** (por ejemplo, “Muéstrame 2 dedos” o “cierra los ojos y saca la lengua” = 1 punto); **Redacción** (capacidad para escribir una oración estándar = 1 punto; y **Atención** (contar hacia atrás desde 100 de 10 en 10 = 1 punto). Si el paciente no es alertable y no puede realizar la evaluación ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos.

d No atribuible a otra causa.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

e Todas las referencias a la administración de dexametasona son dexametasona o equivalente.

Otras reacciones adversas

Las modificaciones de dosis recomendadas para otras reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5: Modificación de dosis recomendadas para otras reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
Infecciones graves (ver sección Advertencias y precauciones)	Todos los grados	Suspender TALVEY® en la fase de titulación hasta que se resuelva la infección.
	Grado 3-4	Suspender TALVEY® durante la fase de tratamiento hasta que la infección mejore a Grado 2 o mejor.
Citopenias (ver sección Advertencias y precauciones)	Recuento absoluto de neutrófilos inferior a $0.5 \times 10^9/L$	Suspender TALVEY® hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $0.5 \times 10^9/L$ o mayor.
	Neutropenia febril	Suspender TALVEY® hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $1.0 \times 10^9/L$ o mayor y la fiebre se resuelva.
	Hemoglobina inferior a 8g/dL	Suspender TALVEY® hasta que la hemoglobina sea de 8 g/dL o mayor.
	Recuento de plaquetas inferior a 25000/ μL Recuento de plaquetas entre 25000/ μL y 50000/ μL con sangrado	Suspender TALVEY® hasta que el recuento de plaquetas sea de 25000/μL o mayor y no haya evidencia de sangrado.
Toxicidad oral (ver sección Advertencias y precauciones)	Todos los grados	Interrumpir TALVEY® o considerar una dosificación menos frecuente (quincenal [cada 2 semanas] en lugar de semanal, mensual en lugar de quincenal) hasta que mejore.
Reacciones cutáneas (ver sección Advertencias y precauciones)	Grado 3-4	Suspender TALVEY® hasta que la reacción adversa mejore a Grado 1 o a nivel basal.
Otras reacciones adversas no hematológicas* (ver sección Reacciones adversas)	Grado 3-4	Suspender TALVEY® hasta que la reacción adversa mejore a Grado 1 o a nivel basal.

a Según los Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE, por sus siglas en inglés) Versión 4.03.

Poblaciones especiales:

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pediatría (≤ 17 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TALVEY® en pacientes pediátricos.

Ancianos (≥ 65 años)

De los 339 pacientes tratados con TALVEY® en MonumentAL-1, el 36% tenían entre 65 y menos de 75 años de edad y el 17% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente importantes en seguridad o eficacia en pacientes de 65 a 75 años en comparación con pacientes más jóvenes. Existen datos clínicos limitados con talquetamab en pacientes de 75 años o más. No es necesario ajustar la dosis (*consulte Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia renal

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

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, no se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (*ver sección Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de TALVEY® en pacientes con insuficiencia hepática.

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, no se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (*ver sección Propiedades farmacocinéticas*).

Administración

Administrar TALVEY® por inyección subcutánea.

TALVEY® debe ser administrado por un profesional de la salud con el equipo y el personal médico adecuado para tratar las reacciones graves, incluido el síndrome de liberación de citocinas (*ver sección Advertencias y precauciones - Síndrome de liberación de citocinas*).

El vial de 2 mg/mL y el vial de 40 mg/mL de TALVEY® se suministran como solución inyectable lista para usar que no necesita dilución antes de la administración.

No combine viales de TALVEY® de diferentes concentraciones para lograr la dosis de tratamiento.

Utilice una técnica aséptica para preparar y administrar TALVEY®.

Preparación de TALVEY®

- Consultar las siguientes tablas de referencia para la preparación de TALVEY®
- Utilizar la Tabla 6 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios según el peso corporal real del paciente para la dosis de 0.01 mg/kg utilizando el vial de TALVEY® de 2 mg/mL.

Tabla 6: Dosis de 0.01 mg/kg: Volúmenes de inyección usando el vial de 2 mg/mL de TALVEY®

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (mL)	Numero de viales (1 vial = 1.5 mL)
Dosis de 0.01 mg/kg	35 hasta 39	0.38	0.19	1
	40 hasta 45	0.42	0.21	1
	46 hasta 55	0.5	0.25	1
	56 hasta 65	0.6	0.3	1
	66 hasta 75	0.7	0.35	1
	76 hasta 85	0.8	0.4	1
	86 hasta 95	0.9	0.45	1
	96 hasta 105	1.0	0.5	1
	106 hasta 115	1.1	0.55	1
	116 hasta 125	1.2	0.6	1
	126 hasta 135	1.3	0.65	1
	136 hasta 145	1.4	0.7	1
	146 hasta 155	1.5	0.75	1
	156 hasta 160	1.6	0.8	1

- Utilizar la Tabla 7 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios según el peso corporal real del paciente para la dosis de 0.06 mg/kg con el vial de TALVEY® de 2 mg/mL.

Tabla 7: Dosis de 0.06 mg/kg: Volúmenes de inyección usando el vial de 2 mg/mL de TALVEY®

Dosis de 0.06 mg/kg	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (mL)	Numero de viales (1 vial = 1.5 mL)
	35 hasta 39	2.2	1.1	1
	40 hasta 45	2.6	1.3	1
	46 hasta 55	3	1.5	1
	56 hasta 65	3.6	1.8	2
	66 hasta 75	4.2	2.1	2
	76 hasta 85	4.8	2.4	2
	86 hasta 95	5.4	2.7	2
	96 hasta 105	6	3	2
	106 hasta 115	6.6	3.3	3
	116 hasta 125	7.2	3.6	3
	126 al 135	7.8	3.9	3
	136 al 145	8.4	4.2	3
	146 al 155	9	4.5	3
	156 al 160	9.6	4.8	4

- Utilizar la Tabla 8 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios según el peso corporal real del paciente para la dosis de 0.4 mg/kg con el vial de TALVEY® de 40 mg/mL.

Tabla 8: Dosis de 0.4 mg/kg: Volúmenes de inyección usando el vial de TALVEY® de 40 mg/mL

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (mL)	Numero de viales (1 vial = 1.0 mL)
Dosis de 0.4 mg/kg	35 hasta 39	14.8	0.37	1
	40 hasta 45	16	0.4	1
	46 hasta 55	20	0.5	1
	56 hasta 65	24	0.6	1
	66 hasta 75	28	0.7	1
	76 hasta 85	32	0.8	1
	86 hasta 95	36	0.9	1
	96 hasta 105	40	1	1
	106 hasta 115	44	1.1	2
	116 hasta 125	48	1.2	2
	126 hasta 135	52	1.3	2
	136 hasta 145	56	1.4	2
	146 hasta 155	60	1.5	2
	156 hasta 160	64	1.6	2

- Utilice la Tabla 9 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios según el peso corporal real del paciente para la dosis de 0.8 mg/kg con el vial de TALVEY® de 40 mg/mL.

Tabla 9: Dosis de 0.8 mg/kg: Volúmenes de inyección usando el vial de TALVEY® de 40 mg/mL

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (mL)	Numero de viales (1 vial = 1.0 mL)
Dosis de 0.8 mg/kg	35 hasta 39	29.6	0.74	1
	40 hasta 45	34	0.85	1
	46 hasta 55	40	1	1
	56 hasta 65	48	1.2	2
	66 hasta 75	56	1.4	2
	76 hasta 85	64	1.6	2
	86 hasta 95	72	1.8	2
	96 hasta 105	80	2	2
	106 hasta 115	88	2.2	3
	116 hasta 125	96	2.4	3
	126 hasta 135	104	2.6	3
	136 hasta 145	112	2.8	3
	146 hasta 155	120	3	3
	156 hasta 160	128	3.2	4

- Comprobar que la solución inyectable de TALVEY® sea de incolora a amarillo claro. No utilizar si la solución está decolorada, turbia o si hay partículas extrañas.
- Retirar los viales de TALVEY® de concentración adecuada del almacenamiento refrigerado [2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F)] y equilibrar a temperatura ambiente [15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F)] durante al menos 15 minutos. No calentar TALVEY® de ninguna otra forma.
- Una vez equilibrado, agitar suavemente el vial durante aproximadamente 10 segundos para mezclar. No agitar.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Extraer el volumen de inyección requerido de TALVEY® de los viales en una jeringa del tamaño adecuado con una aguja de transferencia.
- Cada volumen de inyección no debe exceder los 2.0 mL. Divida las dosis que requieran más de 2.0 mL por igual en varias jeringas.
- TALVEY® es compatible con agujas de inyección de acero inoxidable y material de jeringa de polipropileno o policarbonato.
- Reemplazar la aguja de transferencia con una aguja para inyección del tamaño adecuado.

Administración de TALVEY®

- Inyectar el volumen requerido de TALVEY® en el tejido subcutáneo del abdomen (lugar de inyección preferido). Alternativamente, TALVEY® se puede inyectar en el tejido subcutáneo en otros sitios (por ejemplo, muslo). Si se requieren múltiples inyecciones, las inyecciones de TALVEY® deben estar separadas por al menos 2 cm.
- No inyectar en tatuajes o cicatrices o áreas donde la piel esté enrojecida, magullada, sensible, dura o no integra.
- Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS Noviembre 2022 allegados mediante radicado 20231107065
- IPP versión CCDS Noviembre 2022 allegados mediante radicado 20231107065

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231107065 el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario nuevo para la molécula Talquetamab en Solución inyectable con 2 mg/ml (TALVEY®) en la indicación *“tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída, que hayan recibido previamente al menos 3 terapias previas, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38 o pacientes refractarios a esas tres clases terapéuticas”*. Así mismo solicita inclusión en Normas Farmacológicas, declaración de nueva entidad química, protección de datos a la información no divulgada de conformidad con el establecido por el Decreto 2085 de 2002, aprobación de la información para prescribir e inserto versión CCDS Noviembre 2022.

Como soportes presenta: Estudios preclínicos en modelos *in vitro* y animales de experimentación suficientes para la naturaleza del principio activo (anticuerpo biespecífico). Los estudios *in vitro* con talquetamab evaluaron la reactividad cruzada del tejido humano, la compatibilidad del suero humano y la sangre, y la liberación de citocinas en la sangre humana sana normal. Los estudios *in vivo* incluyeron un estudio de tolerabilidad IV de 4 semanas con talquetamab en monos cynomolgus, un estudio exploratorio de tolerabilidad IV de 2 semanas y un estudio de toxicidad IV de 1 mes con la molécula herramienta (adaptada para la especie) en monos cynomolgus para la identificación de riesgos, y un estudio de dosis única de tolerabilidad local SC con talquetamab en conejos. El efecto adverso más notorio fue la inducción de liberación de citoquinas.

Informa que hay en curso siete estudios clínicos: 2 en monoterapia (64407564MMY1001, 64407564MMY1003), 1 en combinación con teclistamab (64007957MMY1003)); y cuatro en combinación con otros agentes (64407564MMY1002, 64407564MMY1004, 64407564MMY1005 y 64407564MMY3002 (NCT05455320, MonumentAL-3)).

Como soporte clínico presenta resultados iniciales del estudio NCT03399799 (MMY1001, 64407564MMY1001, (Dose Escalation Study of Talquetamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MonumentAL-1)) de fase 1-2, abierto, sin grupo comparador para evaluar tolerabilidad, seguridad y de escalonamiento de dosis. En la primera parte se utilizaron dosis ascendentes con base en el nivel de efecto biológico mínimo anticipado (MABEL) de 0,5 a 180 mcg/kg); con base en los resultados de la primera parte se escogió utilizar dosis de 405 µg/kg SC cada semana y 800 µg/kg SC cada 2 semanas. Al corte de datos con fecha a enero 17 de 2022, en la parte dos del estudio las tasas de respuesta global fueron del 70% (IC95% 51-85) entre los 30 pacientes que recibieron dosis de 405 µg/kg (mediana de seguimiento fue de 11.7 meses) y de 64% (IC95% 48-78) entre los 44 pacientes que recibieron dosis de 800 µg/kg (mediana de seguimiento fue de 4.2 meses).

Como soporte clínico principal presenta resultados iniciales del estudio NCT04634552 (“A Study of Talquetamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MonumentAL-1)”, el cual es la parte 3 del estudio NCT03399799) de fase 1-2 que incluyó pacientes expuestos previamente a al menos tres terapias (triple-clase), quienes fueron asignados a tres grupos: Cohorte A no expuestos a terapia de redireccionamiento de células T, recibieron 0.4 mg/kg de talquetamab por vía subcutánea una vez por semana. Cohorte B: expuestos a terapia de redireccionamiento de células T, recibieron 0.4 mg/kg de talquetamab por vía subcutánea una vez por semana. Cohorte C: no expuestos a terapia de redireccionamiento de células T, recibieron 0.4 mg/kg ó 0.8 mg/kg de talquetamab por vía subcutánea una vez cada dos semanas. Corte a mayo 16 de 2022 288 pacientes sin exposición previa a terapias de redirección de células T habían recibido talquetamab (143 pacientes (fase 1=21; fase 2=122) fueron tratados con la dosis de 0.4 mg/kg cada semana, con una mediana de seguimiento 11 meses (rango 0.5-26.1), y 145 pacientes (fase 1=36; fase 2=109) con la dosis de 0.8 mg/kg cada dos semanas, con una mediana de seguimiento de 5.1 meses (rango 0.2-17.9)) pacientes con exposición previa a terapia de redirección de células T, un total de 51 pacientes habían recibido talquetamab (43 pacientes recibieron

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la dosis semanal y 8 pacientes la dosis cada 2 semanas, con una mediana de seguimiento de 11.8 meses (rango 1.0-25.4).

Los eventos adversos (EA) más comunes fueron síndrome de liberación de citoquinas, eventos relacionados con la piel y las uñas, y disgeusia. Las toxicidades hematológicas fueron los EA grado 3/4 más comunes (57.3% de los pacientes en la dosis de 0.4 mg/kg/SC por semana y 50.3% en la dosis de 0.8 mg/kg SC por semana. Los EA hematológicos más comunes a las dosis de 0.4 mg/kg y 0.8 mg/kg fueron anemia (44.8% vs 39.3%, respectivamente; grado 3/4 31.5% vs 24.8%), neutropenia (34.3% vs 28.3%; grado 3/4 30.8% vs 22.1%), linfopenia (28% vs 26.2%; grado 3/4 25.9% vs 25.5%), trombocitopenia (27.2% vs 26.9%; grado 3/4 20.3% vs 16.6%). Otros EA comunes fueron el síndrome de liberación de citoquinas que ocurrió en el 79.0% vs 72.4% de los pacientes (grado 3/4 2.1 vs 0.7%), disgeusia (48.3% vs 46.2%), EA relacionados con la piel (55.9% vs 67.6%; grado 3/4: 0% vs 0.7%), y alteraciones en las uñas (51.7% vs 43.4%; grado 3/4: 0% vs 0%). La tasa de discontinuación y reducción de la dosis debido a TEAEs ($\leq 6\%$).

En el análisis exploratorio de eficacia se encontró una tasa de respuesta objetiva en pacientes sin exposición previa a terapias de redirección de células T de 74.1% entre quienes recibieron 0.4 mg/kg SC cada semana y del 73.1% entre quienes recibieron 0.8 mg/kg SC cada 2 semanas y en pacientes con exposición previa a terapias de redirección de células T (CAR-T o anticuerpos biespecíficos) de 62.7%; se reporta mediana de duración de la respuesta de 9,3 meses, 13 y 12.7 meses respectivamente; las evaluaciones de calidad de vida sugieren que después de un deterioro inicial de algunos componentes, se producen mejorías en las evaluaciones globales.

La Sala considera que la evidencia presentada indica que talquetamab es un principio activo en fase temprana de investigación en humanos que sugiere efectos favorables en el *“tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída, que hayan recibido previamente al menos 3 terapias previas, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38 o pacientes refractarios a esas tres clases terapéuticas”*, también produce efectos adversos significativos. Dado que existe importante incertidumbre en relación con los efectos de talquetamab su uso debe mantenerse en el entorno de estudios clínicos que aporten información para realizar un balance beneficio/riesgo sólido; por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para presentar información clínica adicional con adecuada calidad metodológica, tamaño de muestra y tiempo de seguimiento.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) allegado para el producto Talvey v.1 se requiere alinear la tarjeta de recomendaciones ya que indica como referencia la versión 2 de PGR; adicionalmente, se debe justificar porque no están incluidos los riesgos importantes identificados infecciones serias y la información faltante de seguridad a largo plazo y seguridad en pacientes con terapia previa de células CAR-T.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.2.2 TALVEY® 40 mg/mL Solución Inyectable

Expediente : 20253218
Radicado : 20231107400
Fecha : 24/04/2023
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición: Cada ML de solución inyectable contiene: Talquetamab 40 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

TALVEY® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída, que hayan recibido previamente al menos 3 terapias previas, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38 o pacientes refractarios a esas tres clases terapéuticas.

Contraindicaciones: Ninguno

Precauciones y advertencias:

Síndrome de liberación de citocinas (CRS)

El síndrome de liberación de citocinas, que incluye reacciones mortales o potencialmente mortales, puede ocurrir en pacientes que reciben TALVEY® (ver sección Reacciones adversas). Los signos y síntomas clínicos del CRS pueden incluir, entre otros, pirexia, hipotensión, escalofríos, hipoxia, cefalea y taquicardia. Las complicaciones potencialmente mortales del CRS pueden incluir disfunción cardíaca, síndrome de dificultad respiratoria aguda, toxicidad neurológica, insuficiencia renal y/o hepática y coagulación intravascular diseminada (DIC, por sus siglas en inglés).

Iniciar la terapia de TALVEY® con la dosificación de la fase de titulación y administrar los medicamentos previos al tratamiento (corticosteroides, antihistamínicos y antipiréticos) antes de cada dosis de TALVEY® durante la fase de titulación para reducir el riesgo de CRS. Monitorear a los pacientes después de la administración de TALVEY® adecuadamente. En pacientes que experimenten CRS, administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TALVEY® (ver sección Posología y forma administración – Dosis – Adultos (≥ 18 años), Medicamentos previos al tratamiento, Modificaciones de dosis por reacciones adversas).

Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica en caso de que se presenten signos o síntomas de CRS. Al primer signo de CRS, evaluar inmediatamente al paciente para hospitalización e instituir tratamiento con cuidados de apoyo, tocilizumab y/o corticosteroides, según la gravedad. Durante el CRS debe evitarse el uso de factores de crecimiento mieloides, en particular el factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF, por sus siglas en inglés). Suspender TALVEY® hasta que el CRS se resuelva (ver sección Posología y forma de administración – Modificaciones de dosis por reacciones adversas).

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS)

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han producido ICANS, incluidas reacciones mortales, después del tratamiento con TALVEY® (ver sección *Reacciones adversas*). El inicio del ICANS puede ser concurrente con el CRS, después de la resolución del CRS o en ausencia del CRS. Los signos y síntomas clínicos del ICANS pueden incluir, pero no están limitados a, estado de confusión, nivel de conciencia deprimido, desorientación, somnolencia, letargo y bradifrenia.

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas del ICANS y tratarlos de inmediato. Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica en caso de que se presenten signos o síntomas del ICANS. A la primera señal del ICANS, evaluar inmediatamente al paciente y proporcionar cuidados de soporte según la gravedad; suspender o discontinuar TALVEY® según la gravedad y siga las recomendaciones de manejo (ver sección *Posología y forma administración – Modificaciones de dosis por reacciones adversas*).

Toxicidad oral

Pueden ocurrir toxicidades orales, que incluyen disgeusia, xerostomía, disfagia y estomatitis, después del tratamiento con TALVEY® (ver sección *Reacciones adversas*). El setenta y siete por ciento (77%) de los pacientes tuvo eventos de Grado 1 o 2, y los eventos de Grado 3 ocurrieron en el 2% de los pacientes.

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad oral. Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica en caso de que se presenten signos o síntomas de toxicidad oral y proporcionar cuidados de soporte. Los cuidados de soporte pueden incluir agentes estimulantes de la saliva, enjuague bucal con esteroides o consulta con un nutricionista. Interrumpir TALVEY® o considerar una dosificación menos frecuente (ver sección *Posología y forma de administración – Modificaciones de dosis por reacciones adversas*).

Con el tiempo, puede ocurrir una pérdida de peso notable (ver sección *Reacciones adversas*). El cambio de peso se debe monitorear regularmente durante el tratamiento. Se debe evaluar adicionalmente la pérdida de peso clínicamente significativa.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, incluidas infecciones potencialmente mortales o mortales, en pacientes que reciben TALVEY® (ver sección *Reacciones adversas*). Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con TALVEY® y tratarlos adecuadamente. Administrar antimicrobianos profilácticos de acuerdo con las pautas locales. Suspender TALVEY® como se indica (ver sección *Posología y forma de administración – Modificaciones de dosis por reacciones adversas*).

Citopenias

Se han observado neutropenia y trombocitopenia de Grado 3 o 4 emergentes del tratamiento en pacientes que recibieron TALVEY®. La mayoría de los eventos ocurrieron durante las primeras 8 a 10 semanas. Monitorear los recuentos sanguíneos completos durante el tratamiento y suspender TALVEY® según se justifique (ver sección *Posología y forma de administración – Modificaciones de dosis por reacciones adversas*).

Reacciones cutáneas

Erupción, incluida erupción maculopapular, eritema y erupción eritematosa, ocurrieron en pacientes que recibieron TALVEY® (ver sección *Reacciones adversas*). Monitorear la progresión

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de la erupción para una intervención temprana y tratamiento con corticosteroides. Las erupciones se deben tratar de manera agresiva con esteroides tópicos y se debe considerar de forma temprana el uso de un ciclo corto de esteroides orales para reducir el riesgo de progresión de la erupción.

Vacunas

La respuesta inmune a las vacunas puede verse reducida al recibir TALVEY®. No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o después del tratamiento con TALVEY®. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento, durante el tratamiento y al menos 4 semanas después del tratamiento.

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de Talquetamab según la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. No se puede establecer de forma fiable una relación causal con Talquetamab en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La seguridad de TALVEY® se evaluó en 339 pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario, incluidos pacientes expuestos a una terapia previa de redirección de células T, tratados con TALVEY® con el régimen de dosificación recomendado en MonumenTAL-1. La mediana de duración del tratamiento fue 4.5 (intervalo: 0.0 a 25.3) meses.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron CRS, disgeusia, trastorno de las uñas, dolor musculoesquelético, neutropenia, trastorno de la piel, erupción cutánea, fatiga, disminución de peso, anemia, xerostomía, pirexia, xerosis, trombocitopenia, linfopenia, disfagia, diarrea e infección del tracto respiratorio superior. Las reacciones adversas graves notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron CRS, pirexia, ICANS, sepsis, COVID-19, infección bacteriana, neutropenia, neumonía e infección viral. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción del tratamiento fueron ICANS (1.1%) y disminución de peso (0.9%).

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos se enumeran a continuación por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

La Tabla 10 resume las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron TALVEY®.

Tabla 10: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con TALVEY® en MonumenTAL-1 (N = 339)

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por sistemas y órganos	Categoría de frecuencia	Cualquier grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
Reacción adversa			
Infecciones e infestaciones			
Infección bacteriana ^a	Muy frecuente	36 (11%)	9 (2.7%)
Infección por hongos ^a	Muy frecuente	34 (10%)	1 (0.3%)
COVID-19 ^a	Muy frecuente	36 (11%)	9 (2.7%)
Sepsis ^a	Frecuente	15 (4.4%)	13 (3.8%)
Neumonía ^a	Frecuente	20 (5.9%)	10 (2.9%)
Infección viral ^a	Frecuente	19 (5.6%)	6 (1.6%)
Infección del tracto respiratorio superior ^a	Muy frecuente	79 (21%)	5 (1.5%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia ^a	Muy frecuente	144 (43%)	94 (28%)
Anemia ^a	Muy frecuente	116 (34%)	50 (15%)
Trombocitopenia	Muy frecuente	96 (28%)	67 (20%)
Linfopenia	Muy frecuente	86 (25%)	61 (18%)
Leucopenia	Muy frecuente	57 (17%)	36 (11%)
Trastornos del sistema inmunológico			
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy frecuente	257 (76%)	5 (1.5%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Disminución del apetito	Muy frecuente	64 (19%)	4 (1.2%)
Hipotasemia	Muy frecuente	52 (15%)	10 (2.9%)
Hipofosfatemia ^a	Muy frecuente	46 (14%)	20 (5.9%)
Trastornos del sistema nervioso			
Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunes ^a	Frecuente	25 (7.4%)	4 (1.5%)
Encefalopatía ^a	Frecuente	30 (8.8%)	0
Dolor de cabeza ^a	Muy frecuente	63 (19%)	2 (0.6%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^a	Muy frecuente	57 (17%)	0
Dyspnea ^a	Muy frecuente	36 (11%)	5 (1.5%)
Dolor oral ^a	Muy frecuente	34 (10%)	0
Trastornos gastrointestinales			
Disgeusia ^a	Muy frecuente	238 (70%)	0
Xerostomía ^a	Muy frecuente	114 (34%)	0
Diarrea	Muy frecuente	79 (23%)	3 (0.9%)
Dysphagia	Muy frecuente	72 (21%)	3 (0.9%)
Estomatitis ^a	Muy frecuente	62 (18%)	4 (1.2%)
Náuseas	Muy frecuente	58 (17%)	0
Estreñimiento	Muy frecuente	54 (16%)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erucción ^a	Muy frecuente	127 (37%)	12 (3.5%)
Trastorno de la piel ^a	Muy frecuente	139 (41%)	1 (0.3%)
Xerosis ^a	Muy frecuente	101 (30%)	0
Prurito	Muy frecuente	66 (19%)	1 (0.3%)
Trastorno de las uñas ^a	Muy frecuente	166 (50%)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Dolor musculoesquelético ^a	Muy frecuente	146 (43%)	11 (3.2%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ^a	Muy frecuente	124 (37%)	12 (3.5%)
Disminución de peso	Muy frecuente	119 (35%)	5 (1.5%)
Prurito ^a	Muy frecuente	102 (30%)	5 (1.5%)
Dolor ^a	Muy frecuente	60 (18%)	6 (1.8%)
Edema ^a	Muy frecuente	49 (14%)	0
Reacción en el lugar de la inyección ^a	Muy frecuente	44 (13%)	0
Investigaciones			
Elevación de transaminasas ^a	Muy frecuente	42 (12%)	11 (3.2%)

Los eventos adversos se codifican utilizando MedDRA Versión 24.1.

Nota: Los resultados incluyen el diagnóstico de CRS e ICANS; se excluyen los síntomas del CRS o ICANS.

* El ICANS solo se recopiló para la fase 2. El denominador se basa en el número de pacientes en la fase 2 (N = 265).

‡ Según CTCAE v4.03, el grado de toxicidad máximo para la disgeusia es 2 y el grado de toxicidad máximo para la boca seca es 3.

1 Infección bacteriana: carbunco, celulitis, infección por citrobacter, colitis por clostridium difficile, infección por clostridium difficile, cistitis escherichia, cistitis klebsiella, diverticulitis, pielonefritis por escherichia, foliculitis, gastroenteritis por escherichia coli, gastritis por helicobacter, ehrlichiosis humana, klebsiella sepsis, infección por moraxella, otitis media aguda, queratolisis con hoyos, bacteriemia por pseudomonas, piuria, absceso renal, infección cutánea, infección estafilocócica, absceso dental, infección dental, infección del tracto urinario por enterococos e infección del tracto urinario por pseudomonas.

2 Infección micótica: tiña corporal, infección por cándida, infección del oído por hongos, infección micótica, infección cutánea micótica, candidiasis genital, candidiasis esofágica, onicomicosis, candidiasis oral, infección micótica oral, candidiasis orofaríngea, tinea pedis, candidiasis vulvovaginal e infección micótica vulvovaginal.

3 COVID-19: COVID-19 asintomático, COVID-19, neumonía por COVID-19 y síndrome inflamatorio multisistémico.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 4 Sepsis: bacteriemia, bacteriemia por enterobacter, sepsis por escherichia, sepsis fúngica, sepsis neumocócica, sepsis por salmonella, sepsis, shock séptico, bacteriemia estafilocócica, sepsis estafilocócica y bacteriemia estreptocócica.
- 5 Neumonía: neumonía y neumonía estreptocócica.
- 6 Infección viral: conjuntivitis viral, infección diseminada por virus varicela zoster, gastroenteritis viral, infección por HCoV-HKU1, herpes oftálmico, influenza, infección por metapneumovirus, infección por norovirus, infección por virus parainfluenza, bronquiolitis por virus respiratorio sincitial, infección por virus respiratorio sincitial, retinitis viral e infección viral.
- 7 Infección del tracto respiratorio superior: bronquiolitis, bronquitis, nasofaringitis, faringitis, infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio bacteriana, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.
- 8 Neutropenia: neutropenia febril y neutropenia.
- 9 Anemia: anemia y deficiencia de hierro.
- 10 Hipofosfatemia: disminución de fósforo en sangre e hipofosfatemia.
- 11 Encefalopatía: agitación, amnesia, afasia, bradifrenia, estado de confusión, delirio, desorientación, encefalopatía, alucinaciones, letargo, deterioro de la memoria, inquietud, trastornos del sueño y somnolencia.
- 12 Cefalea: cefalea, migraña, cefalea procedimental y cefalea tensional.
- 13 Tos: tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
- 14 Disnea: insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria y taquipnea.
- 15 Dolor oral: dolor orofaríngeo
- 16 Disgeusia: ageusia, disgeusia, hipogeusia y trastorno del gusto.
- 17 Estomatitis: queilitis, glositis, glosodinia, ulceración bucal, malestar bucal, eritema de la mucosa bucal, dolor bucal, estomatitis, lengua hinchada, molestia lingual, eritema lingual, edema lingual y ulceración lingual.
- 18 Erupción: dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, eritema, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis por estasis.
- 19 Trastorno de la piel: síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, queratodermia palmoplantar, decoloración de la piel, exfoliación de la piel y fisuras cutáneas.
- 20 Xerosis: ojo seco, piel seca y xerosis.
- 21 Trastorno de las uñas: coiloniquia, trastorno del lecho de la uña, fisura de la cutícula de la uña, decoloración de la uña, trastorno de la uña, distrofia de la uña, hipertrofia de la uña, picaduras en la uña, formación de estrías en la uña, toxicidad en la uña, onicoclasia, onicolisis y onicomadesis.
- 22 Dolor musculoesquelético: artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, osteoartritis, dolor en las extremidades y dolor sacro.
- 23 Fatiga: astenia, fatiga y malestar.
- 24 Pirexia: pirexia y fiebre asociada a tumor.
- 25 Dolor: síndrome de pies ardientes, dolor por cáncer, dolor en el sitio del catéter, coccigodinia, dolor de oído, dolor ocular, dolor en el costado, dolor gastrointestinal, dolor gingival, dolor en la ingle, dolor en los ganglios linfáticos, dolor torácico no cardíaco, dolor, dolor en la mandíbula, dolor pélvico, dolor procedimental, dolor en el sitio de punción, dolor en los senos paranasales, dolor en los tendones, dolor testicular, dolor de muelas, dolor en los tumores y dolor en las vías urinarias.
- 26 Edema: retención de líquidos, hinchazón gingival, hipervolemia, hinchazón articular, hinchazón de labios, edema, edema periférico, edema periorbitario, hinchazón e hinchazón periférica.
- 27 Reacción en el lugar de la inyección: malestar en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, irritación en el lugar de la inyección, placa en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, erupción en el lugar de la inyección y reacción en el lugar de la inyección.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

28 Elevación de transaminasas incluye: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de transaminasas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citocinas

En MonumentAL-1 (N = 339), se produjo CRS en el 76% de los pacientes. La mayoría de los eventos fueron de Grado 1 o 2, y los eventos de Grado 3 ocurrieron en el 1.5% de los pacientes. El treinta por ciento (30%) de los pacientes experimentó más de un evento del CRS. La mayoría de los eventos ocurrieron durante la fase de titulación después de la dosis de 0.01 mg/kg (29%), la dosis de 0.06 mg/kg (44%), la dosis de 0.3 mg/kg (para pacientes que recibieron dosis quincenales [cada 2 semanas]; 33%), o la dosis de tratamiento inicial (0.4 mg/kg [30%] o 0.8 mg/kg [12%]). Menos del 3% de los eventos del CRS ocurrieron a partir de la semana 5 en adelante; todos los eventos fueron de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio del CRS fue 27 horas desde la última dosis, el 92% de los eventos ocurrieron dentro de las 48 horas posteriores a la última dosis, y la mediana de duración fue 17 horas. Se utilizaron tocilizumab y corticosteroides para tratar el 38% y el 5% de los eventos del CRS, respectivamente.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS)

En MonumentAL-1 (N = 265), el ICANS ocurrió en el 9% (n = 25) de los pacientes. La mayoría de los eventos fueron de Grado 1 o 2, y los eventos de Grado 3 ocurrieron en el 1.5% de los pacientes. Las manifestaciones clínicas más frecuentes reportadas del ICANS fueron estado de confusión (4.2%) y somnolencia (1.9%). El sesenta y cuatro por ciento (64%) fueron concurrentes con el CRS (durante o dentro de los 7 días de la resolución del CRS). El tres por ciento (3%) de los pacientes experimentó más de un evento del ICANS. La mayoría de los pacientes experimentaron ICANS durante la fase de titulación después de la dosis de 0.01 mg/kg, la dosis de 0.06 mg/kg o la dosis de tratamiento inicial (0.4 mg/kg y 0.8 mg/kg) (3% cada uno). La mediana de tiempo hasta el inicio fue 31 horas desde la última dosis, el 67% de los eventos comenzaron dentro de las 48 horas posteriores a la última dosis y la mediana de duración fue 11 horas.

Además, se reportó un evento ICANS fatal en MonumentAL1.

Infecciones graves

En MonumentAL-1 (N = 339), se produjeron infecciones de Grado 3 o Grado 4 en el 16% de los pacientes e infecciones mortales en el 1.5% de los pacientes.

Reacciones cutáneas

En MonumentAL-1 (N = 339), la mayoría de los casos de erupción cutánea fueron de Grado 1 o 2, y los eventos de Grado 3 ocurrieron en el 3.5% de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la erupción fue 21 días.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con TALVEY®.

Talquetamab provoca la liberación de citocinas (*ver sección Propiedades farmacodinámicas – Efectos farmacodinámicos*) que pueden suprimir la actividad de las enzimas del citocromo P450 (CYP), lo que potencialmente da como resultado una mayor exposición de los sustratos del CYP.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se espera que el mayor riesgo de interacción farmacológica ocurra desde el inicio de la fase de titulación de talquetamab hasta 9 días después de la primera dosis de tratamiento y durante y después del CRS (ver sección Advertencias y precauciones – Síndrome de liberación de citocinas). Monitorear la toxicidad o las concentraciones de fármacos que son sustratos del CYP (por ejemplo, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5) donde los cambios mínimos de concentración pueden provocar reacciones adversas graves. Ajustar la dosis de los fármacos sustrato del CYP concomitantes (por ejemplo, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5) según sea necesario.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

TALVEY® se administra por inyección subcutánea.

Administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de cada dosis de TALVEY® durante la fase de titulación (ver sección Posología y forma administración: Medicamentos de pretratamiento).

Dosis – Adultos (≥ 18 años)

Administrar TALVEY® por vía subcutánea con un esquema de dosificación semanal o quincenal (cada 2 semanas) de acuerdo con la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis recomendada de TALVEY®

Esquema de dosificación	Fase	Día	TALVEY® Dosis ^a
Esquema de dosificación semanal	Fase de titulación	Día 1	0.01 mg/kg
		Día 3 ^b	0.06 mg/kg
		Día 5 ^b	0.4 mg/kg
	Fase de tratamiento	Una vez a la semana a partir de entonces ^c	0.4 mg/kg
Esquema de dosificación quincenal (cada 2 semanas)	Fase de titulación	Día 1	0.01 mg/kg
		Día 3 ^b	0.06 mg/kg
		Día 5 ^b	0.4 mg/kg
		Día 7 ^b	0.8 mg/kg
	Fase de tratamiento	Una vez cada 2 semanas a partir de entonces ^c	0.8 mg/kg

a Basado en el peso corporal real.

B La dosis se puede administrar entre 2 a 4 días después de la dosis anterior y se puede dar hasta 7 días después de la dosis anterior para permitir la resolución de las reacciones adversas.

C Mantener un mínimo de 6 días entre dosis semanales y un mínimo de 12 días entre dosis quincenales (cada 2 semanas).

Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica y monitorear a los pacientes durante 48 horas después de la administración de todas las dosis dentro de la fase de titulación de TALVEY® para detectar signos y síntomas del síndrome de liberación de citocinas (CRS, por sus siglas en inglés) y el síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS, por sus siglas en inglés) (ver sección Advertencias y precauciones).

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Medicamentos previos al tratamiento

Administrar los siguientes medicamentos previos al tratamiento 1 a 3 horas antes de cada dosis de TALVEY® durante la fase de titulación para reducir el riesgo de CRS (ver sección Advertencias y precauciones – Síndrome de liberación de citocinas).

- Corticosteroide (dexametasona oral o intravenosa, 16 mg o equivalente)
- Antihistamínico (difenhidramina oral o intravenosa, 50 mg o equivalente)
- Antipiréticos (paracetamol oral o intravenoso, 650 mg a 1000 mg o equivalente)

Puede ser necesaria la administración de medicamentos previos al tratamiento para dosis posteriores de TALVEY® para pacientes que repiten dosis dentro de la fase de titulación de TALVEY® debido a retrasos en la dosis (Tabla 2) o para pacientes que experimentan CRS (Tabla 3).

Retrasos en la dosis

Si se retrasa una dosis de TALVEY®, reiniciar el tratamiento según las recomendaciones de la Tabla 2 y reanudar la dosificación semanal o quincenal (cada 2 semanas) adecuadamente (ver sección Posología y forma de administración – Dosis – Adultos (≥ 18 años)). Administrar medicamentos previos al tratamiento antes de reiniciar TALVEY®, y monitorear a los pacientes después de la administración de TALVEY® (ver sección Posología y forma de administración – Medicamentos previos al tratamiento).

Tabla 2: Recomendaciones para reiniciar TALVEY® después del retraso de dosis

Esquema de dosificación	Última dosis administrada	Tiempo desde la última dosis administrada	Recomendación de TALVEY®*
Esquema de dosificación semanal	0.01 mg/kg	Más de 7 días	Reiniciar con 0.01 mg/kg
		8 a 28 días	Repetir 0.06 mg/kg
	0.06 mg/kg	Más de 28 días	Reiniciar con 0.01 mg/kg
		8 a 28 días	Repetir 0.4 mg/kg
	0.4 mg/kg	29 a 56 días	Reiniciar con 0.06 mg/kg
		Más de 56 días	Reiniciar con 0.01 mg/kg
Esquema de dosificación quincenal (Cada 2 semanas)	0.01 mg/kg	Más de 7 días	Reiniciar con 0.01 mg/kg
		8 a 28 días	Repetir 0.06 mg/kg
	0.06 mg/kg	Más de 28 días	Reiniciar con 0.01 mg/kg
		8 a 28 días	Repetir 0.4 mg/kg
	0.4 mg/kg	29 a 56 días	Reiniciar con 0.06 mg/kg
		Más de 56 días	Reiniciar con 0.01 mg/kg
	0.8 mg/kg	14 a 28 días	Repetir 0.8 mg/kg
		29 a 56 días	Reiniciar con 0.4 mg/kg
		Más de 56 días	Reiniciar con 0.01 mg/kg

* Administrar medicamentos previos al tratamiento antes de reiniciar TALVEY®.

Después de reiniciar TALVEY®, reanudar la dosificación semanal o quincenal (cada 2 semanas) adecuadamente (ver sección Posología y forma administración-Dosis -Adultos (≥ 18 años)).

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Modificaciones de dosis por reacciones adversas

Es posible que se requieran retrasos en la dosis para controlar las toxicidades relacionadas con el TALVEY® (ver sección *Advertencias y Precauciones*).

Consultar las Tablas 3 y 4 para conocer las acciones recomendadas para el manejo del CRS e ICANS. Consultar la Tabla 5 para conocer las modificaciones de dosis recomendadas para otras reacciones adversas.

Síndrome de liberación de citocinas (CRS)

Identificar el CRS según la presentación clínica (ver sección *Advertencias y precauciones – Síndrome de liberación de citocinas*). Evaluar y tratar otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión. Si se sospecha CRS, discontinuar TALVEY® hasta que el CRS se resuelva y manejarlo de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 3. Administrar terapia de apoyo para el CRS, que puede incluir cuidados intensivos para el CRS grave o potencialmente mortal. Considerar la posibilidad de realizar pruebas de laboratorio para monitorear la coagulación intravascular diseminada (DIC), los parámetros hematológicos y la función pulmonar, cardíaca, renal y hepática.

Tabla 3: Recomendaciones para el manejo del CRS

Grado ^a del CRS	Acciones de TALVEY®	Tocilizumab ^b	Corticosteroides ^c
Grado 1 Temperatura $\geq$ 38°C (100.4 °F) ^c	Suspender TALVEY® hasta que se resuelva el CRS. Administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TALVEY®.	Puede ser considerado.	No aplica

Grado 2 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4 $^{\circ}\text{F}$) ^d con: - Hipotensión que responde a líquidos y no requiere vasopresores, o - Requerimiento de oxígeno mediante cánula nasal de bajo flujo^e o blow-by.	Suspender TALVEY [®] hasta que se resuelva el CRS. Administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TALVEY [®] . Monitorear al paciente diariamente durante 48 horas después de la siguiente dosis de TALVEY [®] . Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica durante el monitoreo diario.	Administrar tocilizumab [®] 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (sin exceder los 800 mg). Repetir tocilizumab cada 8 horas según sea necesario, si no responde a los líquidos intravenosos o al aumento de oxígeno suplementario. Limitar a un máximo de 3 dosis en un período de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Si no hay mejoría dentro de las 24 horas posteriores al inicio de tocilizumab, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día o dexametasona 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar con el uso de corticosteroides hasta que el evento sea de Grado 1 o menos, luego disminuir durante 3 días.
Grado 3 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4 $^{\circ}\text{F}$) ^d con: - Hipotensión que requiere un vasopresor, con o sin vasopresina, o - Requerimiento de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo, mascarilla, mascarilla sin reinalación o mascarilla Venturi	<u>Duración < 48 horas</u> Por Grado 2. <u>Recurrente o Duración ≥ 48 horas</u> Discontinuar TALVEY [®] de forma permanente.	Administrar tocilizumab 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (sin exceder los 800 mg). Repetir tocilizumab cada 8 horas según sea necesario, si no responde a los líquidos intravenosos o al aumento de oxígeno suplementario. Limitar a un máximo de 3 dosis en un período de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Si no hay mejoría, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día o dexametasona (por ejemplo, 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas). Continuar con el uso de corticosteroides hasta que el evento sea de Grado 1 o menos, luego disminuir durante 3 días.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Grado 4 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) ^d con: - Hipotensión que requiere múltiples vasopresores (excluida la vasopresina). - O, requerimiento de oxígeno de presión positiva (por ejemplo, presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP, por sus siglas en inglés], presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias [BiPAP, por sus siglas en inglés], intubación y ventilación mecánica)	Discontinuar TALVEY® de forma permanente.	Administrar tocilizumab 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (sin exceder los 800 mg). Repetir tocilizumab cada 8 horas según sea necesario, si no responde a los líquidos intravenosos o al aumento de oxígeno suplementario. Limitar a un máximo de 3 dosis en un período de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Como se indicó anteriormente o administrar 1000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa por día durante 3 días, a criterio del médico. Si no mejora o si la condición empeora, considerar inmunosupresores alternativos ^e .
---	---	---	---

a Basado en la clasificación ASTCT para el CRS (Lee et al 2019).

B Consultar la información para prescribir de tocilizumab para obtener detalles.

C Tratar el CRS que no responde según las pautas institucionales.

D Atribuido al CRS. Es posible que la fiebre no siempre esté presente al mismo tiempo que la hipotensión o la hipoxia, ya que puede estar enmascarada por intervenciones como el tratamiento con antipiréticos o anticitocinas (por ejemplo, tocilizumab o corticosteroides).

E La cánula nasal de bajo flujo es ≤ 6 L/min y la cánula nasal de alto flujo es > 6 L/min.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS)

A la primera señal del ICANS, suspender TALVEY® y considerar una evaluación neurológica. Descartar otras causas de síntomas neurológicos. Proporcionar terapia de apoyo, que puede incluir cuidados intensivos, para ICANS graves o potencialmente mortales (ver sección *Advertencias y precauciones – ICANS*). Las recomendaciones de manejo para del ICANS se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4: Recomendaciones para el manejo del ICANS

Grado del ICANS ^{a, b}	CRS asociados	Sin CRS asociados
Grado 1 Puntuación ICE ^c 7-9 o nivel de conciencia deprimido ^d : se despierta espontáneamente.	Manejar del CRS según la Tabla 3. Monitorear los síntomas neurológicos. Suspender TALVEY [®] hasta que el ICANS se resuelva. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (por ejemplo, Levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.	Monitorear los síntomas neurológicos.
Grado 2 Puntuación ICE ^c 3-6 o nivel de conciencia deprimido ^d : se despierta con el llamado por voz.	Administrar tocilizumab según la Tabla 3 para el manejo del CRS. Si no hay mejoría después de comenzar con tocilizumab, administrar dexametasona ^e 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas si no está tomando otros corticosteroides. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o menor, luego disminuir. Suspender TALVEY [®] hasta que el ICANS se resuelva. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (por ejemplo, Levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Monitorear al paciente diariamente durante 48 horas después de la siguiente dosis de TALVEY [®] . Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica durante el monitoreo diario.	Administrar dexametasona ^e 10mg por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o menor, luego disminuir.
Grado 3 Puntuación ICE ^c 0-2 (Si la puntuación ICE es 0, pero el paciente no está alertable (por ejemplo, despierto con afasia global) y puede realizar una evaluación) o nivel de conciencia deprimido ^d : se despierta solo al estímulo táctil, o convulsiones ^d , que sea: ● cualquier convulsión clínica, focal o generalizada, que se resuelva rápidamente, o ● convulsiones no epilépticas en el electroencefalograma (EEG,	Administrar tocilizumab según la Tabla 3 para el manejo del CRS. Administrar dexametasona ^e 10 mg por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y repetir la dosis cada 6 horas. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o menor, luego disminuir.	Administrar dexametasona ^e 10mg por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o menor, luego disminuir.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

por sus siglas en inglés) que se resuelven con intervención, o presión intracraneal elevada: edema focal/local en la neuroimagen^d.	Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (por ejemplo, Levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. <u>Primera aparición:</u> Suspender TALVEY® hasta que el ICANS se resuelva. Monitorear al paciente diariamente durante 48 horas después de la siguiente dosis de TALVEY®. Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica durante el monitoreo diario. <u>Recurrente:</u> Discontinuar TALVEY® de forma permanente.	
Grado 4 Puntuación ICE^c 0 (El paciente no es alertable y no se le puede realizar la evaluación de ICE) o nivel de conciencia deprimido^d ya sea: ● El paciente no es alertable o requiere estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertar, o ● Estupor o coma, o convulsiones^d, ya sea: ● Convulsión prolongada potencialmente mortal (> 5 minutos), o ● Convulsiones clínicas o eléctricas repetidas sin retorno a la línea de base en el medio, o hallazgos motores^d: ● Debilidad motora focal profunda como hemiparesia o paraparesia, o presión intracraneal elevada/edema cerebral^d, con signos/síntomas como: ● Edema cerebral difuso por la neuroimagen, o ● Descerebración o Postura de decorticación, o ● Parálisis del VI par craneal, o ● Papiledema, o ● Tríada de Cushing.	Administrar tocilizumab según la Tabla 3 para el manejo del CRS. Administrar dexametasona^a 10 mg por vía intravenosa y repetir la dosis cada 6 horas. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o menor, luego disminuir. Alternativamente, considerar la administración de metilprednisolona 1000 mg por día por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y continuar con metilprednisolona 1000 mg por día por vía intravenosa durante 2 o más días.	Administrar dexametasona^a 10mg por vía intravenosa y repetir dosis cada 6 horas. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o menor, luego disminuir. Alternativamente, considerar la administración de metilprednisolona 1000mg por día por vía intravenosa durante 3 días; si mejora, manejar como se indicó anteriormente.
Discontinuar TALVEY™ de forma permanente. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (por ejemplo, Levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. En caso de presión intracraneal elevada/edema cerebral, consultar las directrices institucionales locales para el tratamiento.		

a El manejo está determinado por el evento más grave, no atribuible a ninguna otra causa.

B Puntuación ASTCT 2019 para el ICANS.

C Si el paciente está despierto y puede realizar la evaluación de la encefalopatía asociada a células inmunitarias (ICE, por sus siglas en inglés), evaluar: **Orientación** (orientada al año, mes, ciudad, hospital = 4 puntos); **Nombrar** (nombrar 3 objetos, por ejemplo, Señalar el reloj, bolígrafo, botón = 3 puntos); **Seguir órdenes** (por ejemplo, “Muéstrame 2 dedos” o “cierra los ojos y saca la lengua” = 1 punto); **Redacción** (capacidad para escribir una oración estándar = 1 punto; y **Atención** (contar hacia atrás desde 100 de 10 en 10 = 1 punto). Si el paciente no es alertable y no puede realizar la evaluación ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos.

D No atribuible a otra causa.

E Todas las referencias a la administración de dexametasona son dexametasona o equivalente.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Otras reacciones adversas

Las modificaciones de dosis recomendadas para otras reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5: Modificación de dosis recomendadas para otras reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
Infecciones graves (ver sección Advertencias y precauciones)	Todos los grados	Suspender TALVEY® en la fase de titulación hasta que se resuelva la infección.
	Grado 3-4	Suspender TALVEY® durante la fase de tratamiento hasta que la infección mejore a Grado 2 o mejor.
Citopenias (ver sección Advertencias y precauciones)	Recuento absoluto de neutrófilos inferior a $0.5 \times 10^9/L$	Suspender TALVEY® hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $0.5 \times 10^9/L$ o mayor.
	Neutropenia febril	Suspender TALVEY® hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $1.0 \times 10^9/L$ o mayor y la fiebre se resuelva.
	Hemoglobina inferior a 8g/dL	Suspender TALVEY® hasta que la hemoglobina sea de 8 g/dL o mayor.
	Recuento de plaquetas inferior a 25000/ μL Recuento de plaquetas entre 25000/ μL y 50000/ μL con sangrado	Suspender TALVEY® hasta que el recuento de plaquetas sea de 25000/μL o mayor y no haya evidencia de sangrado.
Toxicidad oral (ver sección Advertencias y precauciones)	Todos los grados	Interrumpir TALVEY® o considerar una dosificación menos frecuente (quincenal [cada 2 semanas] en lugar de semanal, mensual en lugar de quincenal) hasta que mejore.
Reacciones cutáneas (ver sección Advertencias y precauciones)	Grado 3-4	Suspender TALVEY® hasta que la reacción adversa mejore a Grado 1 o a nivel basal.
Otras reacciones adversas no hematológicas* (ver sección Reacciones adversas)	Grado 3-4	Suspender TALVEY® hasta que la reacción adversa mejore a Grado 1 o a nivel basal.

a Según los Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE, por sus siglas en inglés) Versión 4.03.

Poblaciones especiales

Pediatría (≤ 17 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TALVEY® en pacientes pediátricos.

Ancianos (≥ 65 años)

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

De los 339 pacientes tratados con TALVEY® en MonumentAL-1, el 36% tenían entre 65 y menos de 75 años de edad y el 17% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente importantes en seguridad o eficacia en pacientes de 65 a 75 años en comparación con pacientes más jóvenes. Existen datos clínicos limitados con talquetamab en pacientes de 75 años o más. No es necesario ajustar la dosis (*consulte Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de TALVEY® en pacientes con insuficiencia renal. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, no se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (*ver sección Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de TALVEY® en pacientes con insuficiencia hepática. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, no se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (*ver sección Propiedades farmacocinéticas*).

Administración

Administrar TALVEY® por inyección subcutánea.

TALVEY® debe ser administrado por un profesional de la salud con el equipo y el personal médico adecuado para tratar las reacciones graves, incluido el síndrome de liberación de citocinas (*ver sección Advertencias y precauciones – Síndrome de liberación de citocinas*).

El vial de 2 mg/ML y el vial de 40 mg/ML de TALVEY® se suministran como solución inyectable lista para usar que no necesita dilución antes de la administración.

No combine viales de TALVEY® de diferentes concentraciones para lograr la dosis de tratamiento.

Utilice una técnica aséptica para preparar y administrar TALVEY®.

Preparación de TALVEY®

- Consultar las siguientes tablas de referencia para la preparación de TALVEY®
- Utilizar la Tabla 6 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios según el peso corporal real del paciente para la dosis de 0.01 mg/kg utilizando el vial de TALVEY® de 2 mg/ML.

Tabla 6: Dosis de 0.01 mg/kg: Volúmenes de inyección usando el vial de 2 mg/ML de TALVEY®

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (mL)	Numero de viales (1 vial = 1.5 mL)
Dosis de 0.01 mg/kg	35 hasta 39	0.38	0.19	1
	40 hasta 45	0.42	0.21	1
	46 hasta 55	0.5	0.25	1
	56 hasta 65	0.6	0.3	1
	66 hasta 75	0.7	0.35	1
	76 hasta 85	0.8	0.4	1
	86 hasta 95	0.9	0.45	1
	96 hasta 105	1.0	0.5	1
	106 hasta 115	1.1	0.55	1
	116 hasta 125	1.2	0.6	1
	126 hasta 135	1.3	0.65	1
	136 hasta 145	1.4	0.7	1
	146 hasta 155	1.5	0.75	1
	156 hasta 160	1.6	0.8	1

- Utilizar la Tabla 7 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios según el peso corporal real del paciente para la dosis de 0.06 mg/kg con el vial de TALVEY® de 2 mg/ML.

Tabla 7: Dosis de 0.06 mg/kg: Volúmenes de inyección usando el vial de 2 mg/ML de TALVEY®

Dosis de 0.06 mg/kg	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (mL)	Numero de viales (1 vial = 1.5 mL)
	35 hasta 39	2.2	1.1	1
	40 hasta 45	2.6	1.3	1
	46 hasta 55	3	1.5	1
	56 hasta 65	3.6	1.8	2
	66 hasta 75	4.2	2.1	2
	76 hasta 85	4.8	2.4	2
	86 hasta 95	5.4	2.7	2
	96 hasta 105	6	3	2
	106 hasta 115	6.6	3.3	3
	116 hasta 125	7.2	3.6	3
	126 al 135	7.8	3.9	3
	136 al 145	8.4	4.2	3
	146 al 155	9	4.5	3
	156 al 160	9.6	4.8	4

- Utilizar la Tabla 8 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios según el peso corporal real del paciente para la dosis de 0.4 mg/kg con el vial de TALVEY® de 40 mg/ML.

Tabla 8: Dosis de 0.4 mg/kg: Volúmenes de inyección usando el vial de TALVEY® de 40 mg/ML

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (mL)	Numero de viales (1 vial = 1.0 mL)
Dosis de 0.4 mg/kg	35 hasta 39	14.8	0.37	1
	40 hasta 45	16	0.4	1
	46 hasta 55	20	0.5	1
	56 hasta 65	24	0.6	1
	66 hasta 75	28	0.7	1
	76 hasta 85	32	0.8	1
	86 hasta 95	36	0.9	1
	96 hasta 105	40	1	1
	106 hasta 115	44	1.1	2
	116 hasta 125	48	1.2	2
	126 hasta 135	52	1.3	2
	136 hasta 145	56	1.4	2
	146 hasta 155	60	1.5	2
	156 hasta 160	64	1.6	2

- Utilice la Tabla 9 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios según el peso corporal real del paciente para la dosis de 0.8 mg/kg con el vial de TALVEY® de 40 mg/ML.

Tabla 9: Dosis de 0.8 mg/kg: Volúmenes de inyección usando el vial de TALVEY® de 40 mg/ML

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (mL)	Numero de viales (1 vial = 1.0 mL)
Dosis de 0.8 mg/kg	35 hasta 39	29.6	0.74	1
	40 hasta 45	34	0.85	1
	46 hasta 55	40	1	1
	56 hasta 65	48	1.2	2
	66 hasta 75	56	1.4	2
	76 hasta 85	64	1.6	2
	86 hasta 95	72	1.8	2
	96 hasta 105	80	2	2
	106 hasta 115	88	2.2	3
	116 hasta 125	96	2.4	3
	126 hasta 135	104	2.6	3
	136 hasta 145	112	2.8	3
	146 hasta 155	120	3	3
	156 hasta 160	128	3.2	4

- Comprobar que la solución inyectable de TALVEY® sea de incolora a amarillo claro. No utilizar si la solución está decolorada, turbia o si hay partículas extrañas.
- Retirar los viales de TALVEY® de concentración adecuada del almacenamiento refrigerado [2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F)] y equilibrar a temperatura ambiente [15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F)] durante al menos 15 minutos. No calentar TALVEY® de ninguna otra forma.
- Una vez equilibrado, agitar suavemente el vial durante aproximadamente 10 segundos para mezclar. No agitar.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Extraer el volumen de inyección requerido de TALVEY® de los viales en una jeringa del tamaño adecuado con una aguja de transferencia.
- Cada volumen de inyección no debe exceder los 2.0 ML. Divida las dosis que requieran más de 2.0 ML por igual en varias jeringas.
- TALVEY® es compatible con agujas de inyección de acero inoxidable y material de jeringa de polipropileno o policarbonato.
- Reemplazar la aguja de transferencia con una aguja para inyección del tamaño adecuado.

Administración de TALVEY®

- Inyectar el volumen requerido de TALVEY® en el tejido subcutáneo del abdomen (lugar de inyección preferido). Alternativamente, TALVEY® se puede inyectar en el tejido subcutáneo en otros sitios (por ejemplo, muslo). Si se requieren múltiples inyecciones, las inyecciones de TALVEY® deben estar separadas por al menos 2 cm.
- No inyectar en tatuajes o cicatrices o áreas donde la piel esté enrojecida, magullada, sensible, dura o no integra.
- Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS Noviembre 2022 allegados mediante radicado 20231107400
- IPP versión CCDS Noviembre 2022 allegados mediante radicado 20231107400

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231107400 el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario nuevo para la molécula Talquetamab en Solución inyectable con 40 mg/ml (TALVEY®) en la indicación *“tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída, que hayan recibido previamente al menos 3 terapias previas, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38 o pacientes refractarios a esas tres clases terapéuticas”*. Así mismo solicita inclusión en Normas Farmacológicas, declaración de nueva entidad química, protección de datos a la información no divulgada de conformidad con el establecido por el Decreto 2085 de 2002, aprobación de la información para prescribir e inserto versión CCDS Noviembre 2022.

Dado que en la solicitud se presenta la misma información y soporte que los presentados bajo Radicado 20231107065, pero con diferente concentración para el principio activo talquetamab, aplica el mismo concepto, al cual la Sala remite al interesado.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) allegado para el producto Talvey v.1 se requiere alinear la tarjeta de recomendaciones ya que indica como referencia la versión 2 de PGR, adicionalmente se debe justificar porque no están incluidos los riesgos importantes identificados infecciones serias y la información faltante de seguridad a largo plazo y seguridad en pacientes con terapia previa de células CAR-T.

3.1.2.3 LUNSUMIO® MOSUNETUZUMAB 1 mg/mL

Expediente : 20253813
Radicado : 20231112509
Fecha : 28/04/2023
Interesado : F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD.

Composición: Cada vial contiene 1 mg/mL de Mosunetuzumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

LUNSUMIO en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) recidivante o resistente que hayan recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos.

Contraindicaciones:

LUNSUMIO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Mosunetuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar (o indicar) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Se han registrado casos de SLC, incluidas reacciones potencialmente mortales, en pacientes que recibían LUNSUMIO. Entre los signos y síntomas se encontraban los siguientes: pirexia, escalofríos, hipotensión, taquicardia, hipoxia y cefalea. Las RRI pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del SLC. Los eventos de SLC se produjeron sobre todo en el ciclo 1 y se asociaron principalmente a las administraciones de la dosis del día 1 y del día 15.

Se debe premedicar a los pacientes con corticoesteroides, antipiréticos y antihistamínicos al menos hasta el ciclo 2. Antes de administrar LUNSUMIO, hay que asegurarse de que la hidratación del paciente es adecuada. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de SLC. Se aconsejará a los pacientes que busquen de inmediato atención médica si en algún momento presentan signos o síntomas de SLC. Se debe iniciar la administración de

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento sintomático, tocilizumab o corticoesteroides, según proceda (v. 2.2 Posología y forma de administración).

Infecciones graves

En pacientes que recibían LUNSUMIO, se han registrado infecciones graves —como neumonía, bacteriemia y sepsis o choque séptico—, algunas de las cuales fueron eventos mortales o potencialmente mortales. Se han observado casos de neutropenia febril después de la infusión de LUNSUMIO.

No se debe administrar LUNSUMIO en presencia de infecciones activas. Es necesario actuar con precaución cuando se considere el uso de LUNSUMIO en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas (por ejemplo, infección crónica activa por el virus de Epstein-Barr), con afecciones subyacentes que puedan predisponer a las infecciones, o que hayan recibido previamente un tratamiento inmunodepresor significativo. Se debe administrar tratamiento profiláctico antibacteriano, antivírico o antimicótico, según proceda. Se debe realizar el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de infección antes y después de administrar LUNSUMIO y tratarlos convenientemente. En caso de neutropenia febril, hay que evaluar si existe una infección y tratar con antibióticos, líquidos y otros tratamientos complementarios.

Exacerbación tumoral

En pacientes tratados con LUNSUMIO, se han notificado casos de exacerbación tumoral, con manifestaciones como derrames pleurales de nueva aparición o empeoramiento de derrames pleurales ya existentes, dolor e hinchazón localizados en las zonas con lesiones de linfoma e inflamación tumoral. En consonancia con el mecanismo de acción de LUNSUMIO, es probable que la exacerbación tumoral se deba a la afluencia de linfocitos T a las zonas tumorales después de administrar LUNSUMIO.

No se han encontrado factores de riesgo de exacerbación tumoral específicos; no obstante, existe un riesgo elevado de deterioro y morbilidad debido al efecto de masa secundario a la exacerbación tumoral en pacientes con tumores con gran masa ubicados muy cerca de las vías respiratorias o de un órgano vital. Se recomienda el seguimiento y la evaluación en busca de exacerbaciones tumorales en zonas anatómicas clave en pacientes tratados con LUNSUMIO.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han notificado casos de SLT en pacientes que recibían LUNSUMIO. Antes de administrar LUNSUMIO, hay que asegurarse de que la hidratación del paciente sea adecuada. Se debe administrar tratamiento antihiperuricémico profiláctico (por ejemplo, alopurinol, rasburicasa), según proceda. Hay que vigilar a los pacientes para detectar signos o síntomas de SLT, sobre todo a los que tienen una gran carga tumoral o tumores que proliferan rápidamente, así como a los pacientes con función renal reducida. Se debe realizar el seguimiento de los análisis bioquímicos de la sangre y tratar las alteraciones sin demora.

Abuso y dependencia del fármaco

LUNSUMIO no se asocia a la posibilidad de abuso o dependencia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

LUNSUMIO puede influir levemente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe evaluar a los pacientes que presenten eventos que alteren el nivel de consciencia y

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recomendarles que no conduzcan ni manejen maquinaria pesada o peligrosa hasta que los eventos se resuelvan.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Las reacciones adversas (RA) que se describen en este apartado se identificaron en estudios clínicos en pacientes tratados con la dosis recomendada (n = 218). La mediana del número de ciclos fue de 8, el 37 % de los pacientes recibieron 8 ciclos y el 15 % recibieron desde más de 8 ciclos, hasta un máximo de 17 ciclos.

En la Tabla 4 se resumen las reacciones adversas (RA) a la medicación registradas en asociación con el uso de LUNSUMIO.

Tabla 4 Resumen de las reacciones adversas registradas en pacientes tratados con LUNSUMIO

Término preferente del MedDRA	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia ¹	27,5	24,3	Muy frecuente
Anemia	15,1	8,3	Muy frecuente
Trombocitopenia ²	11,5	6,9	Muy frecuente
Neutropenia febril	2,3	2,3	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	17,4	0	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia	24,3	1,8	Muy frecuente
Escalofríos	10,6	0,5	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Síndrome de liberación de citocinas ³	39,4	2,8	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección respiratoria de vías altas	9,6	1,4	Frecuente
Infección urinaria	6,9	1,4	Frecuente
Neumonía	5,5	2,3	Frecuente
Exploraciones complementarias			

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Alanina-transaminasa aumentada	10,6	4,6	Muy frecuente
Aspartato-transaminasa aumentada	6,9	3,2	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipofosfatemia	22,5	14,7	Muy frecuente
Hipopotasemia	15,6	1,8	Muy frecuente
Hipomagnesemia	13,3	0	Muy frecuente
Síndrome de lisis tumoral	0,9	0,9	Poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
Exacerbación tumoral	1,8	1,4	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	20,2	0,5	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción	19,3	0,9	Muy frecuente
Prurito	14,2	0	Muy frecuente
Piel seca	12,4	0	Muy frecuente

1 El término «neutropenia» incluye los términos de neutropenia y de cifra de neutrófilos disminuida. 2 El término «trombocitopenia» incluye los términos de trombocitopenia y de cifra de plaquetas disminuida. 3 American Society for Transplant and Cellular Therapy.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Los datos siguientes reflejan la información sobre RA significativas registradas con LUNSUMIO.

Síndrome de liberación de citocinas

Se registraron casos de SLC (según el sistema de clasificación de la American Society for Transplantation and Cellular Therapy [ASTCT]) de cualquier grado en el 39 % (86/218) de los pacientes, de grado 2 en el 14 %, de grado 3 en el 2,3 % y de grado 4 en el 0,5 % de los pacientes tratados con LUNSUMIO. El único paciente que presentó un evento de grado 4 tenía un linfoma folicular en fase leucémica, y también presentó un SLT concomitante. Ningún paciente tuvo un evento de SLC mortal.

Se registraron eventos de SLC de cualquier grado en el 15 % de los pacientes después de la dosis del día 1 del ciclo 1; en el 5 % después de la dosis del día 8 del ciclo 1; en el 33 % después de la dosis del día 15 del ciclo 1; en el 5 % después del ciclo 2; y en el 1 % en el ciclo 3 y ciclos posteriores. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del SLC desde el inicio de la administración en el día 1 del ciclo 1 fue de 5 horas (intervalo: 1-73 horas), de 28 horas (intervalo: 5-81 horas) desde el día 8 del ciclo 1, de 25 horas (intervalo: 0,1-391 horas) desde el día 15 del

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ciclo 1 y de 46 horas (intervalo: 12-82 horas) desde el día 1 del ciclo 2. El SLC se resolvió en todos los pacientes, y la mediana de la duración de los eventos de SLC fue de 3 días (intervalo: 1-29 días).

En los 86 pacientes que presentaron un SLC, los signos y síntomas de SLC más frecuentes fueron: pirexia (98 %), escalofríos (36 %), hipotensión (35%), taquicardia (24 %), hipoxia (22 %) y cefalea (16 %).

El 16 % (34/218) de los pacientes recibieron tocilizumab, un corticosteroide o ambos, el 10 % (21/218) recibieron tocilizumab, el 10 % (22/218) recibieron corticoesteroides, incluido un 4 % (9/218) que recibieron tanto tocilizumab como corticoesteroides.

En lo que respecta a los pacientes con SLC de grado 2, el 48 % (16/33) de los pacientes recibieron tratamiento sintomático sin corticoesteroides ni tocilizumab, el 33 % (11/33) recibieron corticoesteroides, el 30 % (10/33) recibieron tocilizumab y el 12 % (4/33) recibieron tanto corticoesteroides como tocilizumab. Los pacientes con SLC de grado 3 (n = 5) o grado 4 (n = 1) recibieron tocilizumab, corticoesteroides, vasopresores u oxigenoterapia.

Se produjeron hospitalizaciones debidas al SLC en el 20 % (44/218) de los pacientes, y la mediana de la duración de la hospitalización fue de 5 días (intervalo: 0-30 días).

Neutropenia

Se registraron casos de neutropenia de cualquier grado en el 28 % (60/218) de los pacientes, incluido un 24 % de eventos de grado 3 o 4. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del primer evento de neutropenia o cifra de neutrófilos disminuida fue de 48 días (intervalo: 1-280 días), y la mediana de la duración fue de 8 días (intervalo: 1-314 días). De los 60 pacientes con eventos de neutropenia o cifra de neutrófilos disminuida, el 68 % (41/60) recibieron tratamiento con factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) para tratar los eventos.

Infecciones graves

Se registraron infecciones graves de cualquier grado en el 17 % (37/218) de los pacientes. Cuatro (1,8 %) pacientes presentaron infecciones graves y neutropenia de grado 3 o 4 concurrente. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera infección grave fue de 50 días (intervalo: 1-561 días), y la mediana de la duración fue de 12 días (intervalo: 2-174 días). El 0,9 % (2/218) de los pacientes presentaron eventos de grado 5, que consistieron en neumonía y sepsis.

Exacerbación tumoral

Se registraron casos de exacerbación tumoral (incluidos el derrame pleural y la inflamación tumoral) en el 4 % (9/218) de los pacientes, incluidos un 1,8 % de eventos de grado 2 y un 2,3 % de eventos de grado 3. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 13 días (intervalo: 5-84 días) y la mediana de la duración fue de 10 días (intervalo: 1-77 días).

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

El 0,9 % (2/218) de los pacientes presentaron un SLT concurrente con el SLC. Un paciente con linfoma folicular se encontraba en la fase leucémica cuando presentó un SLT de grado 4. El SLT comenzó en los días 2 y 24, y se resolvió en un plazo de 3 y 6 días, respectivamente.

Experiencia poscomercialización
No procede

Interacciones:

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos de interacciones farmacológicas con el mosunetuzumab. Según las simulaciones y los modelos farmacocinéticos de base fisiológica con base en la interacción entre la IL-6 y la isoenzima 3A del citocromo P450 (CYP3A), el riesgo de posibles interacciones farmacológicas del mosunetuzumab mediadas por citocinas es bajo. No se recomienda ajustar la dosis de LUNSUMIO cuando se administre junto con fármacos clásicos (micromoleculares) que sean sustratos de la CYP3A.

Tras iniciar la administración de LUNSUMIO en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con fármacos que son sustratos sensibles de la CYP3A con un índice terapéutico estrecho, se debe vigilar el efecto o la concentración del fármaco o ajustar la dosis del sustrato de la CYP3A en consecuencia, si está justificado.

Vía de administración: Infusión Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

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

LUNSUMIO debe administrarse únicamente en infusión intravenosa bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado, con el apoyo médico adecuado para tratar reacciones graves como el síndrome de liberación de citocinas (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida (bolo).

Profilaxis y premedicación

LUNSUMIO debe administrarse a pacientes bien hidratados. En la Tabla 1 se proporciona información detallada sobre la premedicación recomendada para prevenir el síndrome de liberación de citocinas (SLC) y las reacciones relacionadas con la infusión (RRI).

Tabla 1 Premedicación que se debe administrar a los pacientes antes de la infusión de LUNSUMIO

Pacientes que necesitan premedicación	Premedicación	Posología	Administración
Ciclos 1 y 2: todos los pacientes	Corticoesteroide	20 mg de dexametasona i.v. u 80 mg de metilprednisolona i.v.	Completar al menos 1 hora antes de la infusión
Ciclo 3 y ciclos posteriores: pacientes que hayan presentado un SLC de cualquier grado	Antihistamínico	50-100 mg de clorhidrato de difenhidramina o un antihistamínico por vía oral o i.v.	Al menos 30 minutos antes de la infusión

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con dosis anteriores	Antipirético	equivalente Paracetamol oral (500-1000 mg)	Al menos 30 minutos antes de la infusión
----------------------	--------------	--	---

Tabla 2 Dosis de LUNSUMIO para los pacientes con linfoma folicular

Día de tratamiento		Dosis	Velocidad de infusión
Ciclo 1	Día 1	1 mg	Las infusiones de LUNSUMIO en el ciclo 1 deben administrarse a lo largo de 4 horas como mínimo.
	Día 8	2 mg	
	Día 15	60 mg	
Ciclo 2	Día 1	60 mg	Si las infusiones se toleraron bien en el ciclo 1, las infusiones posteriores de LUNSUMIO pueden administrarse a lo largo de 2 horas.
Ciclo 3 y posteriores	Día 1	30 mg	

Duración del tratamiento

LUNSUMIO debe administrarse durante 8 ciclos, a no ser que el paciente presente una toxicidad inaceptable o progresión del cáncer.

En los pacientes que alcancen una respuesta completa, no es necesario mantener el tratamiento durante más de 8 ciclos. En los pacientes que alcancen una respuesta parcial o que tengan un cáncer estable en respuesta al tratamiento con LUNSUMIO tras 8 ciclos, se deben administrar 9 ciclos de tratamiento adicionales (17 ciclos en total), a no ser que el paciente presente una toxicidad inaceptable o progresión del cáncer.

Dosis diferidas u omitidas

Si alguna dosis del ciclo 1 se retrasa más de 7 días, se debe repetir la dosis tolerada previa antes de reanudar el esquema posológico previsto.

Si se interrumpe la administración del tratamiento entre los ciclos 1 y 2 de modo que el intervalo sin tratamiento sea ≥ 6 semanas, se debe administrar LUNSUMIO en dosis de 1 mg el día 1 y 2 mg el día 8, y a partir de entonces, reanudar el tratamiento previsto del ciclo 2 con 60 mg el día 15.

Si se interrumpe la administración del tratamiento entre dos ciclos cualesquiera desde el ciclo 3 en adelante de modo que el intervalo sin tratamiento sea ≥ 6 semanas, se debe administrar LUNSUMIO en dosis de 1 mg el día 1 y 2 mg el día 8, y a partir de entonces reanudar el esquema posológico previsto con 30 mg el día 15.

Modificaciones de la dosis

Identificación del síndrome de liberación de citocinas (SLC) basándose en el cuadro clínico (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Evaluación y tratamiento de otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión, como las infecciones y la sepsis. Las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del SLC. Si se sospecha un SLC o una RRI, se debe abordar según las recomendaciones que se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3 Clasificación por grados¹ y abordaje del SLC

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Grado del SLC	Abordaje del SLC ²	Siguiente infusión programada de LUNSUMIO
Grado 1 Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Si se produce un SLC durante la infusión: • Interrumpir la infusión y tratar los síntomas. • Reanudar la infusión a la misma velocidad cuando los síntomas se resuelvan. • Si los síntomas reaparecen al reanudar la administración, suspender definitivamente la infusión actual. Si se produce un SLC después de la infusión: • Tratar los síntomas. Si el SLC se mantiene durante >48 horas después del tratamiento sintomático: • Considerar el uso de dexametasona³, tocilizumab⁴ o ambos.	Asegurarse de que los síntomas se hayan resuelto como mínimo 72 horas antes de la infusión siguiente. Realizar el seguimiento del paciente con más frecuencia.

Grado 2 Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, o hipotensión que no requiera vasopresores o hipoxia que requiera la administración de oxígeno a bajo flujo ³ mediante cánula nasal u oxígeno indirecto	Si se produce un SLC durante la infusión: • Interrumpir la infusión y tratar los síntomas. • Cuando los síntomas se resuelvan, reanudar la infusión a una velocidad del 50 %. • Si los síntomas reaparecen al reanudar la administración, suspender definitivamente la dosis actual. Si se produce un SLC después de la infusión: • Tratar los síntomas. Si no hay mejoría después de administrar el tratamiento sintomático: • Considerar el uso de dexametasona³, tocilizumab⁴ o ambos. Si el SLC empeora rápidamente: • Administrar dexametasona⁴ y tocilizumab³.	Asegurarse de que los síntomas se hayan resuelto como mínimo 72 horas antes de la infusión siguiente. Maximizar la premedicación según proceda⁶. Valorar la opción de infundir la dosis siguiente a una velocidad del 50 %, con un seguimiento más frecuente⁷.
Grado 3	Si se produce un SLC durante la	Asegurarse de

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, o hipotensión que requiera vasopresores (con o sin vasopresina) o hipoxia que requiera la administración de oxígeno a alto flujo⁶ mediante cánula nasal, mascarilla, mascarilla con reservorio o mascarilla de tipo Venturi	infusión: • Suspender la infusión actual. • Tratar los síntomas. • Administrar dexametasona⁴ y tocilizumab⁵. Si se produce un SLC después de la infusión: • Tratar los síntomas. • Administrar dexametasona⁴ y tocilizumab⁵. Si el SLC no responde a la dexametasona ni al tocilizumab⁵: • Valorar la opción de administrar inmunodepresores alternativos⁸ y metilprednisolona en dosis de 1000 mg/d por vía i.v. hasta que haya una mejoría clínica. Si se produce un SLC con dosis posteriores: • Suspender permanentemente el tratamiento con LUNSUMIO.	que los síntomas se hayan resuelto como mínimo 72 horas antes de la infusión siguiente. Hospitalizar para la siguiente infusión. Maximizar la premedicación según proceda⁶. Administrar la infusión siguiente a un 50 % de la velocidad.
--	---	---

Grado 4 Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, o hipotensión que requiera varios vasopresores (excluida la vasopresina) o hipoxia que requiera la administración de oxígeno mediante presión positiva (por ejemplo, presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP], presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias [BiPAP], intubación y ventilación mecánica)	Si se produce un SLC durante la infusión o después: • Suspender permanentemente el tratamiento con LUNSUMIO. • Tratar los síntomas. • Administrar dexametasona³ y tocilizumab⁴. Si el SLC no responde a la dexametasona ni al tocilizumab: • Valorar la opción de administrar inmunodepresores alternativos⁸ y metilprednisolona en dosis de 1000 mg/d por vía i.v.
---	--

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 1 ASTCT: American Society for Transplant and Cellular Therapy. La premedicación puede enmascarar la fiebre; por tanto, si la presentación clínica es compatible con un SLC, deben seguirse estas directrices de abordaje.
- 2 Si el SLC es resistente al tratamiento, se deben valorar otras causas, incluida la linfocitosis hemofagocítica.
- 3 La dexametasona debe administrarse a una dosis de 10 mg/kg por vía i.v. cada 6 horas (o su equivalente) hasta la mejoría clínica.
- 4 El tocilizumab debe administrarse en una dosis de 8 mg/kg por vía i.v. (8 mg/kg en los pacientes con un peso de ≥ 30 kg solamente; 12 mg/kg en los pacientes con un peso ≤ 800 mg por infusión); repetir cada 8 horas si fuera necesario (hasta un máximo de 4 dosis).
- 5 La oxigenoterapia de bajo flujo se define como la administración de oxígeno a una velocidad < 6 l/min.
- 6 Consúltase la tabla 1 para obtener más información.
- 7 La oxigenoterapia de alto flujo se define como la administración de oxígeno a una velocidad ≥ 6 l/min.
- 8 Riegler L et al. (2019).

Modificaciones de la dosis en caso de otras reacciones adversas de trascendencia clínica En los pacientes que presenten reacciones de grado 3 o 4 se debe suspender temporalmente el tratamiento hasta que se resuelvan los síntomas.

Poblaciones especiales

Instrucciones posológicas especiales

Uso en pediatría

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

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de LUNSUMIO en los pacientes de ≥ 65 años (v. 2.5.5 Uso en poblaciones especiales, Uso en geriatría).

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se ha determinado una dosis recomendada para los pacientes con un aclaramiento de creatinina (ClCr) < 30 ml/min (v. 2.5.6 Disfunción renal y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis de LUNSUMIO en los pacientes con disfunción hepática leve (bilirrubina total por encima del límite superior de la normalidad [LSN] y $\leq 1,5$ veces por encima del LSN o aspartato-transaminasa [AST] por encima del LSN) (v. 2.5.7 Disfunción hepática y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales). No se ha determinado una dosis recomendada de LUNSUMIO para los pacientes con disfunción hepática moderada o grave.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CDS v. 2.0, Diciembre de 2021 allegados mediante radicado 20231112509
- IPP versión CDS v. 2.0, Diciembre de 2021 allegados mediante radicado 20231112509

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231112509 se solicita evaluación farmacológica para el principio activo mosunetuzumab en presentación concentrado para solución para infusión 1 mg/mL (Lunsumio®) para la indicación *“en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) recidivante o resistente que hayan recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos”*. Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión: CDS v. 2.0, Diciembre de 2021, además solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.

El interesado presenta estudios preclínicos suficientes para la naturaleza del principio activo (anticuerpo monoclonal) sin alertas importantes.

Presenta como estudio fundamental el NCT02500407 (GO29781) en curso, abierto, multicéntrico, de fase I/II que evalúa la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de dosis crecientes de mosunetuzumab (BTCT4465A) como agente único y combinado con atezolizumab en pacientes con Linfoma no Hodgkin de células B recidivantes o refractarias y leucemia linfocítica crónica. Se administró mosunetuzumab como monoterapia (infusión intravenosa [IV]: Grupo A y Grupo B; monoterapia subcutánea (SC): Grupo D y Grupo F) o en combinación con atezolizumab (infusión IV: Grupo E). En base a la comprensión integrada de las relaciones exposición-respuesta y los resultados de eficacia clínica y seguridad, se seleccionó la dosis de escalamiento de 1/2/60/30 mg. Todos los pacientes recibieron tratamiento con anti-CD20 y terapias alquilantes, el 69% de los pacientes fueron refractarios a la última terapia previa y el 52% tuvo progresión de la enfermedad durante los 24 meses de la primera terapia sistémica.

La cohorte que contiene todos los pacientes que recibieron el medicamento intravenoso se denomina B11 DRF2. Dentro de esta, hay subcohortes basadas en la histología; la de interés para la indicación propuesta es la cohorte pivotal de expansión LF (n=90). Esta se denomina B11 FL DRF2.

La mayoría de los pacientes incluidos en la cohorte B11 DRF2 eran de sexo masculino (66,5%) y de raza blanca (82,1%), con estado funcional ECOG de 1 (54,1%). La mediana de edad era de 64 años. Los pacientes de esta cohorte presentaban LNH R/R.

La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta completa (TRC) evaluada por un comité independiente de revisión de acuerdo a los criterios estándar para LNH; la TRC fue de 57,8% (IC 95% 49,1, 70,2), tasa de respuesta objetiva (ORR) 80,0% (IC 95% 70,3, 87,7) y la duración de la respuesta fue de 22,8 meses (9,7, NA).

En la cohorte B11 DRF2, el evento adverso notificado con mayor frecuencia fue el síndrome de liberación de citoquinas (39,4%). Otros eventos frecuentes (incidencia ≥ 20 %) fueron: fatiga, neutropenia o disminución de la cifra de neutrófilos, pirexia (fiebre), hipofosfatemia y cefalea.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se notificaron eventos adversos de grado 3 o 4 en el 66,5% de los pacientes incluidos en la cohorte B11 DRF2. Los más frecuentes ($\geq 5\%$ de los pacientes) fueron: neutropenia (24,3%), hipofosfatemia (14,7%), anemia (8,3%), trombocitopenia (6,9%) e hiperglucemia (5,5%).

Los estudios fase 3 están en desarrollo al igual que el estudio principal presentado.

La Sala considera que si bien los resultados preliminares del estudio NCT02500407 (GO29781) son esperanzadores, se requiere seguimiento a más largo plazo con diseños de adecuada metodología que permitan establecer claramente el balance beneficio/riesgo de mosunetuzumab en la indicación propuesta.

La Sala solicita aclarar la concentración del producto en la fórmula cuali-cuantitativa que se encuentra en la información para prescribir, que indica una composición que no corresponde con la concentración final, en donde cada vial contiene 1 mg/mL de mosunetuzumab.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) versión 2.0 para el producto Lunsumio, se solicita:

- 1) Justificar la no inclusión del riesgo "infecciones serias" dentro del Plan de Gestión de Riesgo para Colombia.
- 2) Justificar la no inclusión de "Seguridad en pacientes con tratamiento T-CAR previo" dentro de la información faltante, en concordancia con el PGR actualmente aprobado por EMA.

3.1.2.4 SPEVIGO

Expediente : 20254506
Radicado : 20231122190
Fecha : 9/05/2023
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Composición: Cada vial contiene 60 mg de Spesolimab por mL

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

SPEVIGO® está indicado para el tratamiento de brotes agudos en pacientes adultos con psoriasis pustulosa generalizada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad grave o potencialmente mortal a SPEVIGO® o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el SPEVIGO® y el número de partida del producto administrado deben estar claramente indicados en el registro del paciente.

Infecciones

SPEVIGO® puede aumentar el riesgo de infecciones. Durante el período de 1 semana controlado con placebo en el estudio Effisayil-1, se informaron infecciones en el 17,1% de los pacientes tratados con SPEVIGO® en comparación con el 5,6% de los pacientes que recibían placebo (véase la sección Reacciones adversas).

En pacientes con infección crónica o antecedentes de infección recurrente, es necesario considerar los riesgos potenciales y los beneficios clínicos previstos del tratamiento antes de prescribir SPEVIGO®. En pacientes con cualquier infección activa clínicamente importante, el tratamiento con SPEVIGO® no debe iniciarse hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente. Es necesario indicar a los pacientes que deben consultar al médico si aparecen signos o síntomas de infección clínicamente importante luego del tratamiento con SPEVIGO®.

Evaluación de tuberculosis antes del tratamiento

Debe realizarse una evaluación de infección por tuberculosis (TB) en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con SPEVIGO®. SPEVIGO® no debe administrarse en pacientes con infección TB activa.

Es necesario considerar el tratamiento para TB antes de iniciar SPEVIGO® en pacientes con TB latente o antecedentes de TB en los que no es posible confirmar un ciclo de tratamiento adecuado. Tras el tratamiento con SPEVIGO®, debe realizarse el monitoreo de signos y síntomas de TB activa en los pacientes.

Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión

La aparición de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión puede ocurrir con el uso de anticuerpos monoclonales como SPEVIGO®. La hipersensibilidad puede incluir reacciones inmediatas como anafilaxis y reacciones retardadas como reacciones al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Si un paciente presenta signos de anafilaxis u otra hipersensibilidad seria, SPEVIGO® debe interrumpirse de inmediato, y debe iniciarse un tratamiento adecuado (véase la sección Contraindicaciones).

Si un paciente presenta una reacción relacionada con el medicamento leve o moderada, SPEVIGO® debe interrumpirse, y debe considerarse una terapéutica adecuada (p. ej., antihistamínicos y/o corticosteroides sistémicos). Una vez resuelta la reacción, la perfusión puede retomarse a una velocidad de perfusión más lenta, con aumento gradual hasta completar la perfusión (véase Posología y administración).

Inmunizaciones

No se han realizado estudios específicos en pacientes que han recibido vacunas elaboradas con virus vivos o bacterias vivas recientemente. El intervalo entre la vacunación con organismos vivos y el inicio del tratamiento con SPEVIGO® debe ser de un mínimo de 4 semanas. Las vacunas

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con organismos vivos no deben administrarse por un período mínimo de 16 semanas tras el tratamiento con SPEVIGO®.

Neuropatía periférica

Se desconoce el potencial de ocurrencia de neuropatía periférica con SPEVIGO®. Se informaron casos de neuropatía periférica en estudios clínicos con spesolimab. Los médicos deben estar atentos a la detección de síntomas que potencialmente indiquen la aparición de neuropatía periférica.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 900 mg, es decir, es esencialmente “libre de sodio”.

Poblaciones especiales:

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de spesolimab en embarazadas. Los estudios preclínicos con un anticuerpo monoclonal anti-IL36R específico sustituto de ratón no indican efectos nocivos directos o indirectos respecto de la toxicidad reproductiva (véase la sección Toxicología). Como medida precautoria, se recomienda evitar el uso de SPEVIGO® en el embarazo, a menos que el beneficio clínico previsto supere claramente los riesgos potenciales.

Lactancia

Se desconoce si spesolimab se excreta en la leche humana. No existen datos acerca de los efectos en el lactante o en la producción de leche. Spesolimab es un anticuerpo monoclonal, y su presencia en la leche humana es esperable. No puede descartarse el riesgo para los recién nacidos y los lactantes. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o abstenerse del tratamiento con SPEVIGO® tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No hay datos disponibles acerca del efecto de spesolimab sobre la fertilidad en humanos. Los estudios preclínicos en ratones con un anticuerpo monoclonal anti-IL-36R específico sustituto de ratón no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la fertilidad a partir del antagonismo de IL-36R.

Conducción y uso de maquinarias

La influencia de SPEVIGO® sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias es inexistente o insignificante.

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de SPEVIGO® en niños menores de 18 años no han sido aún establecidas. No hay datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se requiere ajuste de la dosis. Existe información limitada en pacientes a partir de los 65 años.

Pacientes con deterioro renal y/o hepático

SPEVIGO® no se ha investigado en estas poblaciones de pacientes. Por lo general, no es esperable que estas afecciones tengan un impacto clínicamente de interés sobre la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales, y los ajustes de dosis no se consideran necesarios.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad presentados provienen del estudio Effisayil-1, un estudio aleatorizado, doble ciego, que comparó una dosis única intravenosa de 900 mg de SPEVIGO® (n=35) con placebo (n=18) en pacientes con psoriasis pustulosa generalizada durante un período de hasta 12 semanas luego del tratamiento, y de cuatro estudios doble ciego, comparados con placebo, de 254 pacientes tratados con spesolimab que recibieron dosis de hasta 1200 mg de spesolimab intravenoso o subcutáneo para otras enfermedades.

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas a SPEVIGO® son las infecciones.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Tabla 1 Resumen de reacciones adversas

Terminología de la Clasificación por órganos y sistemas (SOC) del MedDRA	Reacciones adversas a SPEVIGO®
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario Infección del tracto respiratorio alto
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección* Fatiga

*No informado en el estudio Effisayil-1.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Durante el período de 1 semana comparado con placebo en el estudio Effisayil-1, se informaron infecciones en el 17,1% de los pacientes tratados con SPEVIGO® en comparación con el 5,6% de los pacientes tratados con placebo. Se informó infección seria (infección del tracto urinario) en 1 paciente (2,9%) en el grupo SPEVIGO® y en ningún paciente en el grupo placebo. Las infecciones observadas en los estudios clínicos con spesolimab fueron generalmente de

intensidad entre leve y moderada sin un patrón distintivo en cuanto al agente patógeno o al tipo de infección.

Reacciones en la zona de inyección

Las reacciones en la zona de inyección incluyen eritema en el lugar de inyección, hinchazón de la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, induración de la zona de inyección y calor en el lugar de inyección. La gravedad de las reacciones en la zona de inyección fue generalmente entre leve y moderada.

Interacciones:

No se realizaron estudios para interacciones.

Las vacunas con organismos vivos no deben administrarse simultáneamente con SPEVIGO

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con SPEVIGO® debe ser administrado y supervisado por médicos con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedades inflamatorias de la piel.

Posología

La dosis recomendada de SPEVIGO® es una dosis única de 900 mg (2 frascos ampollas de 450 mg/7,5 mL) administradas como perfusión intravenosa.

Si los síntomas de brote agudo persisten, puede administrarse otra dosis de 900 mg 1 semana después de la dosis inicial.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 01 allegado mediante radicado 20231122190
- IPP versión 01 allegado mediante radicado 20231122190

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231122190 se solicita evaluación farmacológica, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, para el producto Spevigo®, principio activo spesolimab, en presentación de 7,5 mL de un concentrado para solución para infusión de 60 mg/mL en la indicación “...para el tratamiento de brotes agudos en pacientes adultos con psoriasis pustulosa generalizada”. Asimismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir e IPP versiones 01; allegados mediante Radicado 20231122190.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El interesado presenta estudios preclínicos suficientes para la naturaleza del principio activo (anticuerpo monoclonal) sin alertas importantes.

Como soporte clínico principal de eficacia y seguridad, allega el estudio effisayil 1 (NCT03782792): Estudio de fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y comparado con placebo que evaluó la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de una dosis única intravenosa de 900 mg de Spesolimab (BI 655130) en pacientes con psoriasis pustulosa generalizada (GPP) con brote agudo de intensidad moderada a severa. El estudio fue realizado del 20 de febrero de 2019 al 5 de enero de 2021 y la fecha del informe de resultados es 14 de mayo de 2021.

Se seleccionaron 85 pacientes, de los cuales 53 fueron aleatorizados en una relación de 2:1 a recibir una dosis única de spesolimab de 900 mg i.v. (35 pacientes) o placebo (18 pacientes) en el Día 1. 49 pacientes (92,5%) completaron el periodo de observación planificado, y 4 pacientes (spesolimab: 3 pacientes [8,6%], placebo: 1 paciente [5,6%]) interrumpieron el estudio de manera anticipada. Un total de 39 pacientes (73,6%) pasaron al estudio de extensión abierto.

Los pacientes de ambos grupos pudieron recibir una dosis abierta de spesolimab el día 8, una dosis abierta de spesolimab como medicamento de rescate después del día 8, o ambas, y fueron seguidos hasta la semana 12. El criterio de valoración principal fue la Subpuntuación de Pustulación de la Evaluación Global del Médico (GPPGA) de 0 (rango, 0 [sin pústulas visibles] a 4 [pustulación severa]) al final de la semana 1. El criterio de valoración secundario clave fue una puntuación total de GPPGA de 0 o 1 (claro o piel casi clara) al final de la semana 1; las puntuaciones varían de 0 a 4, y las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad de la enfermedad.

Al inicio del estudio, el 46 % de los pacientes del grupo de spesolimab y el 39 % de los del grupo de placebo tenían una subpuntuación de pústulas de 3 en GPPGA, y el 37 % y el 33 %, respectivamente, tenían una subpuntuación de pústulas de 4. Al final de la semana 1, un total de 19 de 35 pacientes (54%) en el grupo de spesolimab tuvieron una subpuntuación de pústulas de 0, en comparación con 1 de 18 pacientes (6%) en el grupo de placebo (diferencia, 49 puntos porcentuales; intervalo de confianza del 95%). [IC], 21 a 67; $P < 0,001$). Un total de 15 de 35 pacientes (43%) tuvieron una puntuación total de GPPGA de 0 o 1, en comparación con 2 de 18 pacientes (11%) en el grupo de placebo (diferencia, 32 puntos porcentuales; IC del 95%, 2 a 53); $P = 0,02$). Se informaron reacciones farmacológicas en 2 pacientes que recibieron spesolimab, en 1 de ellos simultáneamente con una lesión hepática inducida por el fármaco. Entre los pacientes asignados al grupo de spesolimab, se produjeron infecciones en 6 de 35 (17%) durante la primera semana; entre los pacientes que recibieron spesolimab en cualquier momento del ensayo, se produjeron infecciones en 24 de 51 (47%) en la semana 12. Se detectaron anticuerpos antidrogas en 23 de 50 pacientes (46%) que recibieron al menos una dosis de spesolimab.

La Sala considera que la evidencia presentada por el interesado indica que spesolimab es un principio activo en fase temprana de investigación en humanos que sugiere efectos favorables en el *“tratamiento de brotes agudos en pacientes adultos con psoriasis pustulosa generalizada”*, también presenta efectos adversos graves asociados con infecciones, reacciones alérgicas y reacciones relacionadas con la infusión. Asimismo, existe importante incertidumbre en relación con los efectos de spesolimab en el tratamiento de los brotes recurrentes en pacientes con psoriasis pustulosa generalizada. Por lo tanto, la Sala recomienda requerir al interesado para presentar información clínica

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adicional confirmatoria de adecuada calidad metodológica, tamaño de muestra y tiempo de seguimiento. Adicionalmente, la Sala requiere al interesado para que explique las razones por las cuáles no se utilizó un comparador activo considerando que existen principios activos aprobados para la indicación *psoriasis en placa severa* como infliximab, entre otros.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) allegado para el producto Spevigo Versión 4.0. se requiere allegar los cuestionarios específicos para reacciones adversas mencionados en el plan de farmacovigilancia, formulados en idioma español, dado que no se encuentran dentro del PGR. Además, aclarar cuales son los objetivos de las medidas de minimización de riesgo sometidas y las acciones para evaluar su eficacia.

3.1.2.5. UROMUNE 300 FTU/ML

Expediente : 20254986
Radicado : 20231127696
Fecha : 15/05/2023
Interesado : INMUNOTEK, S.L

Composición: Cada mL de suspensión contiene 300 FTU (aproximadamente 10^9 bacterias/mL) de MV140:

- Cepas bacterianas inactivadas de
- 25% Escherichia coli (V121),
 - 25% Klebsiella pneumoniae (V113),
 - 25% Enterococcus faecalis (V125) y
 - 25% Proteus vulgaris (V127).

La concentración se define como FTU/mL (unidades de turbidez de la formacina/mL).

Forma farmacéutica: Suspensión para pulverización sublingual

Indicaciones:

Uromune es una vacuna bacteriana de mucosas indicada en adultos y pacientes pediátricos (niños y bebés) para la prevención de las infecciones bacterianas recurrentes del tracto urinario (ITUr).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Uromune con comida y bebida.

Uromune debe administrarse lo más separadamente posible de la ingesta de alimentos y/o bebidas (al menos, 30 minutos antes y después del consumo de alimentos y/o bebidas).

No se cepille los dientes ni se enjuague la boca en los 30 minutos anteriores o posteriores a la administración.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Población pediátrica

No se requieren precauciones especiales para su uso en la población pediátrica.

Reacciones adversas:

Raramente pueden producirse trastornos gastrointestinales, sensación y/o molestias en la zona orofaríngea.

La presencia de estas reacciones no implica que el tratamiento deba ser interrumpido o pospuesto, pero puede ser necesaria la supervisión de la administración.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se obtuvieron a partir de datos de ensayos clínicos, informes espontáneos y de literatura médica.

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) se clasifican por frecuencia, la más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Común (puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas) Prurito.

Poco común (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Molestia dental, sequedad de boca, malestar epigástrico, gastritis, malestar general, descamación de la boca y dolor oral.

Raro (puede afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas)

Molestia y/o abdominal, artralgia, asma o empeoramiento del asma, hormigueo, disminución del apetito, diarrea, disnea, sensación de mucho calor, rubor, reflujo gastroesofágico, edema generalizado, glositis, cefalea, náuseas, dolor, dermatitis perioral, goteo posnasal, erupción cutánea y erupción pruriginosa.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Vía sublingual

Dosificación y Grupo etario: Dos (2) pulverizaciones diarias (adultos y niños)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 04.2022 allegado mediante radicado 20231127696
- IPP versión 04.2022 allegado mediante radicado 20231127696

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231127696 se solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

registro sanitario nuevo para preparado de Cepas bacterianas inactivadas de 25% *Escherichia coli* (V121), 25% *Klebsiella pneumoniae* (V113), 25% *Enterococcus faecalis* (V125) y 25% *Proteus vulgaris* (V127), suspensión cada mL contiene 300 FTU (aproximadamente 109 bacterias/mL) de MV140 (Uromune®), en la indicación “...una vacuna bacteriana de mucosas indicada en adultos y pacientes pediátricos (niños y bebés) para la prevención de las infecciones bacterianas recurrentes del tracto urinario (ITUr)”. Así mismo, solicita aprobación de la información para prescribir e inserto versión 04.2022.

Como soportes preclínicos presenta estudios de farmacodinamia *in vitro* e informa que, debido a la naturaleza del ingrediente farmacológicamente activo (cepas bacterianas inactivadas por calor que hacen parte de la flora habitual), solo se consideró necesario realizar un estudio preclínico exploratorio preliminar de toxicidad a dosis repetidas en 32 ratones tras la inmunización sublingual con MV140 una vez a la semana durante 4 semanas, en el que no se encontró ninguna lesión significativa en la mucosa oral (los animales fueron inmunizados por vía sublingual), no se registraron síntomas clínicos de toxicidad o pérdida de peso; tampoco se apreciaron efectos en los órganos, incluidos los relacionados con el sistema inmunitario, como el bazo y los ganglios linfáticos, ni se observaron cambios en el análisis hematológico. El estudio histopatológico de las muestras analizadas de la mucosa oral sublingual, la mucosa bronquial y la mucosa de la vejiga no reveló lesiones significativas. Estudio que parece suficiente dado la naturaleza del principio activo.

Como soporte clínico principal presenta el estudio NCT02543827 (MV140-SLG-003, *Evaluation of the Efficacy and Safety of MV140*) de fase 3 doble ciego, controlado con placebo, con asignación aleatoria de los tratamientos, que incluyó 230 mujeres entre 18 y 75 años con infecciones recurrentes del tracto urinario (ITUs), las cuales fueron asignadas a uno de tres grupos para recibir: placebo durante 6 meses (n=78), MV140 (Uromune®) durante 3 meses más 3 meses de placebo (n=77) o MV140 durante 6 meses (n=75); todos fueron seguidos por 6 meses adicionales; 35 voluntarias se retiraron del estudio: 12 asignadas a placebo, 10 que recibieron MV140 durante 3 meses (MV140 3M) y 13 que recibieron MV140 durante 6 meses (MV140 6M). La mediana de ITUs para cualquier grupo del estudio en el año anterior al estudio fue de 6,0. Como resultado principal se encontró que la mediana de episodios de ITU en el período comprendido desde 3 meses de la primera parte de intervención hasta completar el año, fue de 3,0 [rango intercuartílico 0,5-6,0] para el grupo de placebo, en comparación con 0,0 [rango intercuartílico 0,0-1,0] en ambos grupos que recibieron MV140 ($P<0,001$); 19/76 [25,0%] permanecieron libres de ITUs en el grupo que recibió placebo; 39/70 [55,7%] en el grupo MV140 3M y 40/69 [58,0%] en el grupo MV140 6M ($P<0,001$). También se reportaron diferencias favorables en las evaluaciones de calidad de vida (cuestionario SF-36) en los grupos que recibieron MV140. Se identificaron 205 acontecimientos adversos en 101 sujetos (43,9%). De ellos, 39 pertenecían al grupo placebo (50% del grupo) y 34 y 28 a sujetos que recibieron MV140 durante 3 meses (44,2% del grupo) y 6 meses (37,3% del grupo), sin que hubiera diferencias entre los grupos.

Como soporte clínico adicional presenta 15 estudios observacionales (2 retrospectivos comparados con antibióticos, uno prospectivo comparado con autovacunas, los demás

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sin grupo comparador, algunos hicieron comparaciones pre y posterior a la administración del medicamento), con tamaños de muestra entre 14 y 784 (2656 en total) con duración entre 3 y 6 meses, cuyos resultados sugieren eficacia y seguridad de MV140, con las limitaciones propias del diseño de estos estudios.

Adicionalmente presenta una revisión sistemática de estudios observacionales realizados con Uromune® publicada en 2020, en la que los autores concluyen que “Aunque estos hallazgos requieren confirmación en estudios clínicos prospectivos actualmente activos, incluido un ensayo aleatorio controlado con placebo, Uromune® puede ser una alternativa a los antibióticos para prevenir las ITUr en mujeres canadienses.

Así mismo, presenta una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y estudios observacionales realizados con cualquiera de 4 productos identificados como vacunas para prevención de ITU recurrente, uno de ellos Uromune®, publicada en 2020 concluye que *“Las vacunas parecen tener un papel a corto plazo en la prevención de Infecciones del tracto urinario recurrentes con efectos secundarios tolerables. Sin embargo, debido a la falta de uniformidad de definiciones y seguimiento a largo plazo, es necesario más estudio que incluyan otros grupos de pacientes de alto riesgo”*.

Finalmente señala que la eficacia y seguridad también están respaldadas por el historial de comercialización desde 2010, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad.

La Sala considera que la evidencia presentada permite concluir que el medicamento Uromune 300 FTU/ML, tiene bajo riesgo de toxicidad y el estudio realizado en mujeres de 18-75 años (NCT02543827) sin alteraciones anatómicas ni funcionales del tracto urinario quienes no habían respondido a tratamiento inicial, sugiere eficacia a corto plazo en este grupo. La Sala recomienda requerir al interesado para que presente estudios con adecuada calidad metodológica en grupos de pacientes adicionales al incluido en el grupo del estudio clínico principal NCT02543827 para justificar el grupo propuesto en la indicación (niños, hombres y personas con alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario).

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, y Laboratorio de Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) la versión 01 del PGR para el producto Uromune se solicita:

1. Allegar formato de cuestionarios específicos de seguimiento de reacciones adversas (legible)

3.1.2.6 RYBREVANT 50 mg/mL

Expediente : 20255121
Radicado : 20231130119
Fecha : 17/05/2023
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada mL contiene 50 mg de amivantamab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

RYBREVANT® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico (NSCLC, por sus siglas en inglés) con mutaciones de inserción del exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) activador cuya enfermedad ha avanzado durante o después de la quimioterapia basada con platino.

RYBREVANT® está indicado en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Los datos descritos en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan el perfil de seguridad de 380 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico quienes recibieron 1050 mg (para pacientes < 80 kg) o 1400 mg (para pacientes ≥ 80 kg) de monoterapia de RYBREVANT® en el estudio EDI1001.

Reacciones adversas:

En el 67 % de los pacientes tratados con RYBREVANT® ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión. Noventa y ocho por ciento de las IRRs fueron de grado 1-2. Noventa y nueve por ciento de las IRRs ocurrieron en la primera infusión con una mediana del tiempo hasta la aparición de 60 minutos. Los signos y síntomas más frecuentes incluyeron escalofrío, náuseas, disnea, enrojecimiento, malestar en el pecho, y vómito.

Antes de la infusión inicial (Semana 1) de RYBREVANT®, administrar antihistamínicos, antipiréticos, y glucocorticoides para reducir el riesgo de IRRs. En el caso de dosis posteriores, administrar antihistamínicos y antipiréticos. Administrar la infusión inicial de RYBREVANT® en dosis divididas durante la Semana 1, días 1 y 2. (*ver sección Dosis y administración*).

Tratar a los pacientes con RYBREVANT® en un entorno con soporte médico adecuado y necesario para tratar IRRs. Suspender la infusión de RYBREVANT® al primer signo de IRRs e instituir la medicación posterior a la infusión según se indique clínicamente. Tras la resolución de los síntomas, reanudar la infusión a un 50% de la tasa anterior. En el caso de IRRs de grado 3 o 4 recurrentes, interrumpir RYBREVANT® de manera permanente (*ver sección Dosis y administración*).

Enfermedad pulmonar intersticial

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La enfermedad pulmonar intersticial (ILD, por sus siglas en inglés) o las reacciones adversas similares a la ILD (por ejemplo, neumonitis) sucedieron en 2.6 % de los pacientes tratados con RYBREVANT®. No se han estudiado a los pacientes con antecedentes médicos de ILD, ILD inducida por fármacos, neumonitis por radiación que requirió tratamiento con esteroides, o cualquier evidencia de ILD activa clínicamente.

Monitorizar a los pacientes en busca de síntomas indicativos de ILD/neumonitis (por ejemplo, disnea, tos, fiebre). Si desarrollan síntomas, interrumpir el tratamiento con RYBREVANT® a la espera de la investigación de estos síntomas. Evaluar la sospecha de ILD e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario. Interrumpir RYBREVANT® en pacientes con ILD confirmada (*ver sección Dosis y administración*).

Reacciones en la piel y en las uñas

El sarpullido (incluyendo dermatitis acneiforme), el prurito, y la piel seca ocurrieron en pacientes tratados RYBREVANT®. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, y los eventos grado 3 sólo sucedieron en 3 % de los pacientes. El sarpullido que condujo a la interrupción de RYBREVANT® ocurrió en 0.3 % de los pacientes. Normalmente, el sarpullido se desarrolló en las primeras 4 semanas de terapia, con una mediana del tiempo hasta la aparición de 14 días. La toxicidad en uñas ocurrió en pacientes tratados con RYBREVANT®. La mayoría de los eventos fueron de grado 1 o 2; la toxicidad de uñas de grado 3 ocurrió sólo en el 1.8 % de los pacientes.

Se reportó necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés). Si se confirma TEN, interrumpir RYBREVANT® de manera permanente.

Instruir a los pacientes a limitar la exposición al sol durante y por 2 meses después de la terapia con RYBREVANT®. Se aconseja el uso de vestimenta protectora y de protector solar. Con el uso de RYBREVANT® se recomienda crema emoliente sin alcohol para las áreas secas. Si se desarrollan reacciones en la piel o en las uñas, iniciar corticosteroides tópicos y antibióticos tópicos y/u orales. En el caso de eventos de grado 3 o grado 2 mal tolerados, agregar antibióticos sistémicos y esteroides orales, y considerar una consulta dermatológica. Mantener, reducir la dosis, o interrumpir de manera permanente RYBREVANT® con base en la gravedad (*ver sección Dosis y administración*).

Trastornos oculares

En pacientes tratados con RYBREVANT® (0.5 %) ocurrieron trastornos oculares, incluyendo queratitis. Otras reacciones adversas reportadas incluyeron ojo seco, visión borrosa, prurito ocular, problemas visuales, crecimiento aberrante de las pestañas, hiperemia ocular, hiperemia conjuntival, blefaritis y uveítis. Todos los eventos fueron de grado 1-2. Remitir a los pacientes que presenten un empeoramiento de los síntomas oculares rápidamente con un oftalmólogo y aconsejar la interrupción del uso de lentes de contacto hasta que se evalúen los síntomas.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción farmacológica.

Vía de administración: Intravenoso

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosis y administración

RYBREVANT® debe ser administrado por un profesional del cuidado de la salud con soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas con la infusión (IRRs, por sus siglas en inglés) si llegaran a suceder (*ver sección Advertencias y precauciones*).

Administrar medicamentos previos a la infusión (*ver sección Dosis y administración – Medicamentos previos a la infusión*).

Al considerar el uso de RYBREVANT®, se debe establecer la presencia de la mutación de inserción en el exón 20 EGFR mediante el uso de una prueba válida (*ver sección Efectos farmacodinámicos – Estudios clínicos*).

Dosis – adultos (≥18 años)

La dosis recomendada de RYBREVANT® se proporciona en la Tabla 1, y el esquema de dosificación se proporciona en la Tabla 2 (*ver sección Tasas de infusión – Tabla 4*).

Tabla 1: Dosis recomendada de RYBREVANT®

Peso corporal del paciente (en estado basal*)	Dosis recomendada	Número de viales de 350 mg/7 mL de RYBREVANT®
Menos de 80 kg	1050 mg	3
Más de o igual a 80 kg	1400 mg	4

* Ajustes de dosis no necesarios para cambios posteriores en el peso corporal.

Tabla 2: Esquema de dosificación de RYBREVANT®

Semanas	Programación
Semanas 1 a 4	Semanalmente (total de 4 dosis)
Semana 5 en adelante	Cada 2 semanas empezando en la semana 5

Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento con RYBREVANT® hasta llegar a una toxicidad inaceptable o una falta de beneficio clínico.

Medicamentos previos a la infusión

Previo a la infusión inicial de RYBREVANT® (Semana 1, días 1 y 2), administrar antihistamínicos, antipiréticos, y glucocorticoides para reducir el riesgo de IRRs. En el caso de dosis posteriores, administrar antihistamínicos y antipiréticos. Administrar antieméticos según sea necesario.

Tabla 3: Pre-medicación

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Ventana de dosificación previa a la administración de RYBREVANT®
Antihistamínico*	Difenhidramina (25 a 50 mg) o su equivalente	IV	15 a 30 minutos
		Oral	30 a 60 minutos
Antipirético	Paracetamol/acetaminofen (650 a 1000 mg) o su equivalente	IV	15 a 30 minutos
		Oral	30 a 60 minutos
Glucocorticoide†	Dexametasona (10 mg) o Metilprednisolona (40 mg) o su equivalente	IV	45 a 60 minutos

* Requerido en todas las dosis.

† Requerido en la dosis inicial (Semana 1, días 1 y 2); opcional para dosis posteriores.

Tasas de infusión

Administrar la infusión de RYBREVANT® por vía intravenosa conforme a las tasas de infusión en la Tabla 4. Debido a la frecuencia de IRRs en la primera dosis, se debe considerar la infusión a través de la vena periférica en la semana 1 y la semana 2 para minimizar la exposición al fármaco en caso de una IRR; la infusión a través de la línea central podría administrarse para las semanas posteriores. Para la primera dosis se recomienda que se diluya tan cerca de la administración como sea posible para permitir la máxima flexibilidad en el manejo de una IRR.

Tabla 4: Tasas de infusión para la administración de RYBREVANT®

Dosis de 1050 mg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 mL)	Tasa de infusión inicial	Tasa de infusión posterior†
Semana 1 (infusión de dosis dividida)			
Semana 1 día 1	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semana 1 día 2	700 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semana 2	1050 mg		85 mL/h
Semanas posteriores*	1050 mg		125 mL/h
Dosis de 1400 mg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 mL)	Tasa de infusión inicial	Tasa de infusión posterior
Semana 1 (infusión de dosis dividida)			
Semana 1 día 1	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semana 1 día 2	1050 mg	35 mL/h	50 mL/h
Semana 2	1400 mg		65 mL/h
Semana 3	1400 mg		85 mL/h
Semanas posteriores*	1400 mg		125 mL/h

* Después de la semana 5, los pacientes reciben una dosis cada 2 semanas.

† Aumentar la tasa de infusión inicial a la tasa de infusión siguiente después de 2 horas en ausencia de reacciones relacionadas con la infusión.

Dosis omitida(s)

Si se omite una dosis planificada de RYBREVANT®, la dosis se debe administrar tan pronto como sea posible y el esquema de dosificación debe ajustarse de manera acorde, mientras se mantiene el intervalo del tratamiento.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Modificaciones de la dosis

Las reducciones de la dosis recomendada en caso de reacciones adversas (ver Tabla 6) se describen en la Tabla 5.

Tabla 5: Reducciones de la dosis de RYBREVANT® en caso de reacciones adversas

Peso corporal en el estado basal	Dosis inicial	1ª Reducción de la dosis	2ª Reducción de la dosis	3ª Modificación de la dosis
Menos de 80 kg	1050 mg	700 mg	350 mg	Suspender RYBREVANT®
Más de o igual a 80 kg	1400 mg	1050 mg	700 mg	

Las modificaciones de la dosis recomendada en caso de reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 6: Modificaciones a la dosis de RYBREVANT® en caso de reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis
Reacciones relacionadas con la infusión (IRR) (ver sección Advertencias y precauciones)	Grado 1 a 3	- Interrumpir la infusión a la primera señal de IRR. - Los medicamentos de soporte adicionales (por ejemplo, glucocorticoides, antihistamínicos, antipiréticos y antieméticos adicionales) deben administrarse según indicación clínica. - Tras la resolución de los síntomas, reanudar la infusión al 50 % de la tasa anterior. - Si no hay síntomas adicionales, la tasa puede aumentarse conforme a la tasa de infusión recomendada (ver Tabla 4). - La pre-meditación debe ser administrada previo a la siguiente dosis.
	Grado 3 o 4 recurrente	Interrumpir de manera permanente
Enfermedad pulmonar intersticial (ILD, por sus siglas en inglés)/ Neumonitis (ver sección Advertencias y precauciones)	Sospecha de ILD/ neumonitis	Mantener
	ILD/ neumonitis confirmada	Interrumpir de manera permanente
Reacciones en la piel y en las uñas (ver sección Advertencias y precauciones)	Grado 2	- Se deben iniciar los cuidados de soporte. - Si no hay mejora después de 2 semanas, considerar reducir la dosis (ver Tabla 5).
	Grado 3	- Se deben iniciar los cuidados de soporte. - Mantener hasta que la reacción adversa mejore a ≤ Grado 2. - Reanudar con dosis reducida (ver Tabla 5).
	Grado 4 (incluidas las afecciones cutáneas bullosas, ampollas o exfoliantes graves)	Interrumpir de manera permanente
Otras reacciones adversas (ver sección Reacciones adversas)	Grado 3	- Mantener hasta que la reacción adversa mejore a ≤ Grado 1 o basal. - Reanudar con la misma dosis si la recuperación ocurre dentro de 1 semana. - Reanudar con dosis reducida (ver Tabla 5) si la recuperación ocurre después de 1 semana. - Considerar interrumpir de manera permanente si no hay recuperación dentro de 4 semanas.
	Grado 4	- Mantener hasta que la reacción adversa mejore a ≤ Grado 1 o basal. - Reanudar con dosis reducida (ver Tabla 5) si la recuperación ocurre dentro de 4 semanas. - Considerar interrumpir de manera permanente si no hay recuperación dentro de 4 semanas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Inserto versión CCDS 16 de noviembre 2021 allegado mediante radicado 20231130119
- IPP versión CCDS 16 de noviembre 2021 allegado mediante radicado 20231130119

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario; declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002 y aprobación de información de inserto y de la información para prescribir versión CCDS 16 de noviembre 2021 allegados mediante Radicado 20231130119, para el producto Rybrevant® 50 mg/mL, principio activo amivantamab en las indicaciones: *“RYBREVANT® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico (NSCLC, por sus siglas en inglés) con mutaciones de inserción del exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) activador cuya enfermedad ha avanzado durante o después de la quimioterapia basada con platino. RYBREVANT® está indicado en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)”*.

El principio activo amivantamab es un anticuerpo biespecífico que se une a los dominios extracelulares de EGFR y META y se propone como tratamiento dirigido a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que albergan mutaciones de inserción en el exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

El interesado presenta estudios preclínicos suficientes para la naturaleza del principio activo (anticuerpo monoclonal) sin alertas importantes.

Para la primera indicación el interesado allega como soporte principal el estudio clínico 61186372EDI1001 – CHRYSALIS (NCT02609776), de fase I, de un solo brazo, de etiqueta abierta, multicéntrico, de múltiples cohortes y de escalonamiento de dosis que incluyó 81 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del receptor de EGFR. Como resultado principal de eficacia encontró una tasa de respuesta objetiva (ORR) de 40% (IC del 95%: 29% a 51%), incluidas tres respuestas completas, con una duración media de la respuesta de 11,1 meses (IC del 95%: 6,9 a no alcanzada), con 63% de pacientes en los que la duración de la respuesta fue de 6 meses o más. La mediana de seguimiento fue de 9,7 meses. Entre los efectos adversos más frecuentes y grado 3 (35% de pacientes): rash (4%), reacciones relacionadas con la infusión (63%).

Para la segunda indicación allega el estudio 61186372NSC3001 – PAPILLON (NCT04538664), estudio fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, que incluyó 308 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) sin tratamiento previo, localmente avanzado o metastásico caracterizado por mutaciones de inserción del exón 20 de EGFR, los cuales fueron distribuidos en dos brazos, uno de los cuales recibió amivantamab con quimioterapia estándar de carboplatino y pemetrexed (grupo A) en comparación con la quimioterapia de carboplatino y pemetrexed (grupo B). Como

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

resultado principal de eficacia se encontró supervivencia libre de progresión de 11.4 versus 6.7 meses, con un HR de 0,40 ($p < 0,001$). A los 18 meses de seguimiento la supervivencia libre de progresión mostró diferencias de 31 versus 3% respectivamente. La tasa de respuesta completa o parcial arrojó cifras de 73 versus 47%, ($p < 0,001$) respectivamente. No hay datos maduros de supervivencia global, pero los datos “interinos” (33% de madurez) muestran un HR de 0,67 que no alcanza significancia estadística ($p = 0,11$).

La Sala considera que la información allegada para la indicación “...para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico (NSCLC, por sus siglas en inglés) con mutaciones de inserción del exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) activador cuya enfermedad ha avanzado durante o después de la quimioterapia basada con platino” es limitada ya que se trata de un estudio fase I sin grupo control con reducido número de pacientes en el cual el potencial beneficio clínico no parece sustancial y por tanto recomienda requerir al interesado para que presente información clínica adicional para la indicación mencionada.

Con respecto a la indicación “...en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)”, la Sala considera necesario que el interesado allegue información del estudio Papillon con más tiempo de seguimiento, dado que los datos de sobrevida global aún son inmaduros (tratándose de un carcinoma de rápida progresión y letalidad), incluyendo análisis de calidad de vida.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) versión 2.0 para el producto Rybrevant, se solicita:

- 1) Fortalecer el plan de gestión del riesgo con estrategias de farmacovigilancia activa que contemple la monitorización de los riesgos establecidos para Amivantamab.
- 2) Aclarar cuales son las acciones contempladas para evaluar la eficacia de las medidas de minimización de riesgos.

3.1.2.7 EBGLYSS® 250 mg/2mL

Expediente : 20258651
Radicado : 20231183345
Fecha : 12/07/2023
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Composición:

Cada pluma prellenada contiene 250 mg de lebrikizumab en 2 mL de solución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

Lebrikizumab está indicado para el tratamiento de adolescentes mayores a 12 años y adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos, o cuando estos tratamientos estén contraindicados.

Contraindicaciones: Ninguna conocida

Precauciones y advertencias:

Inmunizaciones

Antes de iniciar la terapia con EBGLYSS®, considere completar todas las vacunas apropiadas para su edad de acuerdo con las guías de inmunización actuales. Evite el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos en pacientes tratados con EBGLYSS®

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

Tabla 1: Frecuencia de las reacciones adversas al medicamento de los estudios comparativos con placebo en pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave hasta la semana 16

Clasificación de órganos y sistemas Término	Muy frecuente ≥ 10 %	Frecuente ≥ 1 % y <10 %	Poco frecuente ≥ 0,1 % y <1 %
Trastornos oculares			
Queratitis			X
Trastornos generales y condiciones del punto de administración			
Reacciones en el punto de la inyección		X	
Infecciones e infestaciones			
Conjuntivitis		X	
Herpes Zóster			X

Las frecuencias de la Tabla 1 representan datos de ensayos clínicos integrados de dermatitis atópica, evaluando lebrikizumab (3 ensayos de monoterapia y 1 ensayo de combinación de corticosteroides tópicos [TCS]) hasta la semana 16.

Eosinofilia

Se observó con poca frecuencia la eosinofilia (5000 células /mm³) en pacientes tratados con EBGLYSS®. Por lo general, la eosinofilia fue temporal y no condujo a la discontinuación.

Conjuntivitis y queratitis

La mayoría de los casos de conjuntivitis y queratitis fueron leves o moderados en gravedad, se recuperaron o resolvieron sin la interrupción o discontinuación del tratamiento. La conjuntivitis fue el trastorno ocular notificado con mayor frecuencia.

Inmunogenicidad

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con 12 meses de tratamiento, hasta el 2,8 % de los pacientes tratados con 250 mg de EBGLYSS® desarrolló anticuerpos contra el medicamento (ADA), la mayoría de los cuales se neutralizaron y fueron de baja titulación.

La presencia de los anticuerpos contra el medicamento no se asoció con los cambios en la farmacocinética, eficacia o seguridad de EBGLYSS®.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas. En los estudios de dermatitis atópica (AD), no se evaluó la seguridad de EBGLYSS® en combinación con otros agentes sistémicos inmunomoduladores o fototerapia. No se espera ninguna interacción medicamentosa farmacocinética con base en las características de EBGLYSS®.

Vacunas elaboradas con microbios vivos

No hay datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas elaboradas con microbios vivos. Evite el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos en pacientes tratados con EBGLYSS®.

Vacunas elaboradas con microbios muertos

No hay datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas elaboradas con microbios muertos.

Terapias concomitantes

No se espera ninguna interacción medicamentosa farmacocinética con base en las características de EBGLYSS®.

Vía de administración: Vía subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dermatitis Atópica

Adultos y Adolescentes (mayores de 12 años que pesen al menos 40 kg).

La dosis recomendada de EBGLYSS® es una dosis inicial de 500 mg (dos inyecciones de 250 mg) administradas por vía subcutánea en la Semana 0 y en la Semana 2, seguida de 250 mg cada dos semanas hasta la semana 16 o después, cuando se alcance una respuesta clínica adecuada. La dosis de mantenimiento es de 250 mg cada cuatro semanas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto CDS20220830 PTC v2.0 (21Jun23) allegado mediante radicado 20231183345
- IPP versión CDS20220830 PTCv2.0 (16Jun23) allegado mediante radicado 20231183345

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Instructivo de uso versión CDL20220914 PTCv2.0 (16Jun23) allegado mediante radicado 20231183345

CONCEPTO: Revisada la información presentada en el Radicado 20231183345 correspondiente al producto EBGLYSS® 250 mg/2 mL, principio activo lebrikizumab, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que solicita evaluación farmacológica para la indicación *“tratamiento de adolescentes mayores a 12 años y adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos, o cuando estos tratamientos estén contraindicados”*, declaración de nueva entidad química con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, aprobación de inserto CDS20220830 PTC v2.0 (21Jun23), información para prescribir (IPP) versión CDS20220830 PTCv2.0 (16Jun23) e instructivo de uso versión CDL20220914 PTCv2.0 (16Jun23).

Como soporte presenta los estudios preclínicos de farmacología y toxicología acordes con la naturaleza del producto, sin que se observaran señales de seguridad que impidieran la continuación de los estudios clínicos.

El desarrollo clínico incluyó varios estudios de fase 1 de farmacocinética, farmacodinamia, tolerabilidad, seguridad, escalamiento de dosis, biodisponibilidad y bioequivalencia, que evidenciaron un perfil inicial de respuesta tolerable y segura en personas sanas, igualmente se determinó la bioequivalencia de la administración subcutánea de lebrikizumab utilizando una jeringa precargada y un autoinyector. Las dosis únicas de 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 y 5.0 mg/kg fueron bien toleradas y seguras, el estudio no pudo determinar la dosis máximas toleradas.

La fase de desarrollo también incluyó estudio fase 2 (GS29735 ARBAN)/J2T-DM-KGAH/ NCT02465606) abierto, de seguridad y eficacia de lebrikizumab comparado con corticosteroides tópicos (TCS) en pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa inadecuadamente controlados con TCS. En total 55 pacientes fueron aleatorizados en el grupo lebrikizumab 125 mg SC c/4 semanas por 12 semanas y 28 al grupo TCS (triamcinolona crema 0.1% o hidrocortisona crema 2.5%). Durante 2 semanas los pacientes de ambos grupos se aplicaron la crema de TCS 2 veces al día en las lesiones activas, en las 12 semanas de tratamiento los pacientes del grupo TCS continuaron con igual manejo. Los eventos adversos con lebrikizumab fueron del 64.3%vs 37% TCS. El abandono del tratamiento fue similar en ambos grupos (3.6% vs 3.7%), un mayor número de infecciones se reportaron en el grupo de lebrikizumab 42.9% vs 25.9%, principalmente infecciones respiratorias. La eficacia medida en términos de área del eccema e índice de severidad (EASI), evaluación global del investigador (IGA), evaluación global de signos por el investigador (IGSA) y puntaje de severidad de dermatitis atópica (SCORAD) a la semana 12 fue comparable con TCS administrado 2 veces al día.

Otro estudio fase 2 GS29250 (TREBLE)/J2T-DM-KGAGa/ NCT02340234) evaluó la eficacia y seguridad de lebrikizumab en terapia adyuvante con corticosteroides tópicos (TCS) en pacientes adultos con dermatitis severa persistente moderada a severa; los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1:1 para recibir por vía subcutánea lebrikizumab 125 mg dosis

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

única al inicio (n=53), lebrikizumab 250 mg dosis única al inicio (n=53), lebrikizumab 125 mg dosis cada 4 semanas por 12 semanas (n=51), o placebo cada 4 semanas por 12 semanas (n=53). Todos los grupos los pacientes recibieron crema de acetato de triamcinolona 0.1% o crema de hidrocortisona 2.5% dos veces al día en las lesiones activas durante las 12 semanas de tratamiento. Como desenlace primario se encontró que a la semana 12, la dosis de lebrikizumab 125 mg cada 4 semanas los pacientes alcanzaron en mayor proporción EASI 50 que con placebo (82.45% vs 62.3%; $p=0.026$). En los brazos de dosis única de lebrikizumab no hubo diferencias estadísticas con respecto a placebo.

Un tercer estudio de fase 2b (DRM06-AD01), aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo, evaluó la eficacia y seguridad de lebrikizumab en pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa. Los pacientes fueron distribuidos, así: grupo 1 recibió dosis de carga de 250 mg de lebrikizumab seguido de 125 mg c/4 semanas (n=73), grupo 2 recibió dosis de carga lebrikizumab 500 mg seguido 250 mg c/4 semanas (n=80), grupo 3 recibió dosis de carga de 500 mg de lebrikizumab al inicio y semana 2, seguido 250 mg c/2 semanas (n=75) y grupo 4 placebo c/2 semanas (n=52). El grupo de pacientes del grupo 1 obtuvo porcentaje de cambio de índice de seguridad y área de eccema (EASI 50) a la semana 16 de 62.34%, el grupo 2 el porcentaje de cambio fue de 69.21%, el grupo 3 el porcentaje de cambio fue de 72.9% y en el grupo placebo el porcentaje de cambio fue 41.12%. Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas favorables a los tres grupos de tratamiento con lebrikizumab.

Como soporte principal presenta tres estudios fase 3, así

Estudio DRM06-AD04/J2T-DM-KGAB (ADvocate1)/NCT04146363, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de lebrikizumab en pacientes con dermatitis atópica de moderada a severa. El estudio fue de grupos paralelos, pacientes ≥ 12 años y ≥ 40 kg, EASI ≥ 16 , IGA ≥ 3 , compromiso $\geq 10\%$ de la superficie corporal de dermatitis atópica e historia de respuesta inadecuada al tratamiento tópico o que las otras terapias eran inadmisibles. En total participaron 424 pacientes, 50 de ellos fueron adolescentes, 141 quedaron aleatorizados en el grupo placebo y 283 en el grupo de lebrikizumab suministrado 500 mg SC al inicio y a la semana 2, seguido de 250 mg cada 2 semanas desde la semana 4 hasta la 14. El estudio incluyó 2 periodos de tratamiento consecutivos dado por un periodo de inducción de 16 semanas y un periodo de mantenimiento de 36 semanas. Los pacientes respondedores que recibieron placebo durante las primeras 16 semanas del estudio y que fueron reasignados aleatoriamente a los brazos de lebrikizumab recibieron una dosis de carga de lebrikizumab de 500 mg administrada en la semana 16 o de 500 mg administrada en las semanas 16 y 18, según el grupo de tratamiento activo asignado en el periodo de mantenimiento. Los participantes que no respondieron al tratamiento o que recibieron terapia de rescate tópica o sistémica desde el inicio hasta la semana 16 fueron asignados a un brazo de escape y recibieron lebrikizumab 250 mg como tratamiento abierto Q2W hasta la Semana 52. El desenlace principal a la semana 16 encontró que el porcentaje de pacientes con evaluación global del investigador (IGA) con puntaje 0-1 y que obtuvieron reducción ≥ 2 puntos fue de 43.1% para lebrikizumab vs 12.7% para placebo (IC 95%: 21.6-37.8, $p<0.000001$). Otros desenlaces como el índice de seguridad y área de eccema (EASI 75), con lebrikizumab la reducción fue del 58.8% vs 16.2% para placebo (IC 95%: 33.3-50.6, $p<0.000001$), EASI 90 fue de 38.3% vs 9%, EASI 90 a la semana 4 fue de 12.4% vs 1.6%, IGA 0 o 1 a la semana 4 de 10.6% vs 0.8%,

Acta No. 13 de 2024 SEMNINIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

IGA 0 o 1 en adultos 42.2% vs 11.3%, el cambio en la escala de prurito a la semana 14 fue 45.48% vs 15.06%, cambio en la escala de prurito ≥ 4 puntos fue de 45.9% vs 13%, calidad de vida escala DLQI el cambio con relación a la línea de base fue de 8.7% vs 2.9%, DLQI ≥ 4 puntos fue de 75.6% vs 33.8%, puntaje de pérdida de sueño ≥ 2 puntos fue de 39% vs 4.7%. Con respecto a seguridad, en el grupo de lebrikizumab se presentaron eventos adversos con una frecuencia del 45.7 %, mientras que en el grupo placebo fue de 51.8%. Eventos adversos relacionados con el tratamiento (TEAEs) el grupo placebo evidenció empeoramiento de la dermatitis atópica en 2.13% vs 5.7% lebrikizumab. El grupo de eventos adversos más frecuente con lebrikizumab se relacionaron con conjuntivitis 9.6% vs 3.5% placebo. Los adversos serios fue de 2.1% lebrikizumab (6/282) vs 0.71% placebo (1/41). Dentro de los 6 casos serios se evidenció un caso de infarto de miocardio, edema periférico, sobredosis accidental, artralgia, sinovitis, síndrome de túnel del carpo. La suspensión del tratamiento de inducción se presentó en el 1.1% de pacientes con lebrikizumab vs 0.7% placebo. No se presentaron muertes. Las respuestas de eficacia se mantuvieron durante el periodo ciego de mantenimiento de 36 semanas para los participantes que recibieron lebrikizumab 250 mg c/4 semanas y lebrikizumab 250 mg c/2 semanas. Con respecto a seguridad entre los respondedores a lebrikizumab reasignados aleatoriamente a placebo o lebrikizumab, se notificó una frecuencia numéricamente mayor de TEAEs en los grupos de lebrikizumab c/4 semanas (52,4%) y placebo (retirada de lebrikizumab, 46,9%) en comparación con el grupo de lebrikizumab c/2 semanas (40,3%). Los EA del grupo de conjuntivitis se notificaron con mayor frecuencia en los grupos placebo (retirada de lebrikizumab, 6,3%) y c/4 semanas (6,3%) en comparación con el grupo c/2 semanas (1,6%). No se notificaron infecciones oportunistas en los grupos de tratamiento con lebrikizumab. Menos del 3% de los participantes tratados con lebrikizumab dieron positivo a los anticuerpos antidroga emergentes del tratamiento (ADA) durante el período de inducción. A la semana 52 de tratamiento, entre los respondedores a la inducción con lebrikizumab, el 6,3% de los participantes retirados a placebo y el 6,5% de los participantes que recibieron lebrikizumab 250 mg c/2 semanas dieron positivo a ADA en comparación con el 3,3% de los participantes que recibieron lebrikizumab 250 mg c/4 semanas, sin aparentes eventos adversos relacionados con los títulos.

El estudio DRM06-AD05/J2T-DM-KGAC (ADvocate2/ NCT04178967), doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos, evaluó durante 52 semanas la eficacia y seguridad de lebrikizumab en pacientes adultos y adolescentes con dermatitis atópica moderada a severa, en un tratamiento de 16 semanas de inducción y 36 semanas de seguimiento. En total participaron 146 pacientes en el grupo placebo vs 280 paciente en el grupo lebrikizumab 250 mg SC cada dos semanas. La posología fue de 500 mg al inicio del estudio, igual dosis a la semana 2 continuando 250 mg cada 2 semanas hasta la semana 14. Los criterios de inclusión fueron iguales al estudio ADvocate1. Los resultados de eficacia de disminución del puntaje IGA ≥ 2 fue de 33.2% vs 10.8%, EASI 75% fue de 52.1% vs 18.1%, EASI 90% 30.7% vs 9.5%, cambio en la escala de prurito mayor de 4 puntos fue de 36.6% vs 9%, la escala de calidad de vida DLQI el cambio desde la línea de base fue de 7.3% vs 2.4%, DLQI ≥ 4 puntos fue de 66.3% vs 33.6%; todos los desenlaces observaron diferencias estadísticamente significativas favorables a lebrikizumab con respecto al grupo placebo. Los resultados de seguridad encontraron similares en eventos adversos al estudio descrito anteriormente.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Estudio DRM06-AD06/J2T-DM-KGAD(ADhere)/NCT04250350, evaluó la seguridad y eficacia de lebrikizumab (LY3650150) en pacientes adolescentes con dermatitis atópica moderada severa. El estudio fue abierto de un solo brazo, 52 semanas de duración, incluyó pacientes ≥ 12 a < 18 años y peso ≥ 40 kg con criterios de inclusión similares a los estudios previos. En total participaron 206 pacientes, completaron el estudio 172 participantes, se encontró que el porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento a las 52 semanas fue de 2.4%, el porcentaje de pacientes con evaluación global del investigador (IGA) con puntaje 0-1 y que obtuvieron reducción ≥ 2 puntos fue de 62.6%, el porcentaje de pacientes que obtuvo una reducción mayor o igual del 75% del índice de seguridad y área de eccema (EASI) con lebrikizumab fue del 81.9%, los eventos adversos serios fueron de 2.43% (n=5), entre ellos paro cardíaco (1), cálculo en vía biliar (1), lesión traumática (1), torsión testicular (1) y dermatitis atópica (1).

Actualmente se lleva a cabo el estudio DRM06-AD07/J2T-DM-KGAA(ADjoin)/ NCT04392154 que evalúa la eficacia y seguridad a largo plazo de lebrikizumab en 7 posologías para pacientes con dermatitis atópica moderada a severa, que incluye participantes que han finalizado los estudios anteriores y que incluirá aproximadamente 100 pacientes nuevos, de los cuales no hay resultados.

Con fundamento en la información clínica evaluada, la Sala recomienda requerir al interesado para adicionar los siguientes textos en:

1. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente descrito en la composición.
2. **Posología:** Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento en pacientes que no hayan mostrado respuesta clínica tras 16 semanas de tratamiento. No se recomienda mantener el tratamiento más allá de la semana 24 en pacientes con respuesta parcial inicial.

En cuanto a la solicitud de declaración de nueva entidad química con protección de datos, y teniendo en cuenta el numeral b) del Artículo 4 del Decreto 2085 de 2002: *“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”*; la Sala recomienda requerir al interesado que justifique la solicitud de protección teniendo en consideración que en la actualidad existen anticuerpos monoclonales terapéuticos que actúan sobre la misma diana terapéutica y que ha expirado su periodo de protección.

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

3.1.2.8 JEMPERLI 500 mg/10mL

Expediente : 20261501
Radicado : 20231224962
Fecha : 23/08/2023

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada mL de concentrado para solución para infusión contiene 50 mg de dostarlimab.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Cáncer de endometrio

JEMPERLI está indicado en combinación con quimioterapia que contiene platino para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de endometrio (CE), primario avanzado o recurrente, con reparación deficiente de errores de emparejamiento (dMMR) o elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H).

JEMPERLI está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de endometrio (CE), avanzado o recurrente, con reparación deficiente de errores de emparejamiento (dMMR) o elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H), que presenta progresión durante o después de la terapia con un régimen de quimioterapia que contiene platino en cualquier escenario.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, que pueden ser graves o fatales, pueden ocurrir en pacientes tratados con anticuerpos que bloquean la vía de la proteína-1 de muerte celular programada / ligando de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1/PDL1), incluyendo JEMPERLI. Si bien las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario generalmente ocurren durante el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1 / PD-L1, los síntomas también pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario pueden ocurrir en cualquier órgano o tejido y pueden afectar a más de un sistema corporal simultáneamente.

Las reacciones adversas importantes relacionadas con el sistema inmunitario que se enumeran en esta sección no incluyen todas las posibles reacciones graves y mortales relacionadas con el sistema inmunitario.

La identificación y el manejo temprano de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Monitoree los síntomas y signos de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. Evalúe las químicas hematológica y clínica, incluidas las pruebas de función hepática, renal y tiroidea, al inicio y periódicamente durante el tratamiento. Ante sospecha de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, se debe garantizar una evaluación adecuada, incluyendo la consulta con especialidades.

En función de la gravedad de la reacción adversa, JEMPERLI se debe suspender temporalmente o discontinuar permanentemente y se deben administrar corticosteroides (1 a 2 mg/kg/día de

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

prednisona o equivalente) u otro tratamiento adecuado (ver más adelante y Posología, Modificación de la dosis). Tras la mejoría a Grado 0 o 1, la reducción gradual de corticosteroides debe iniciarse y continuarse durante 1 mes o más. Sobre la base de datos limitados de estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario no pudieron controlarse con el uso de corticosteroides, se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Establecer la terapia de reemplazo hormonal para las endocrinopatías según se justifique.

JEMPERLI debe discontinuarse permanentemente para cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario de grado 3 que recurra y para cualquier toxicidad por reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario de grado 4, excepto para las endocrinopatías que se controlan con hormonas de reemplazo y a menos que se especifique lo contrario en la tabla 3.

Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha notificado neumonitis en pacientes tratados con JEMPERLI (ver Reacciones adversas). Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de neumonitis. La sospecha de neumonitis debe confirmarse con imágenes radiográficas y descartar otras causas. Los pacientes deben ser tratados con modificaciones del tratamiento con JEMPERLI y corticosteroides (ver Posología).

Colitis relacionada con el sistema inmunitario

JEMPERLI puede causar colitis relacionada con el sistema inmunitario (ver Reacciones adversas). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y manejar con modificaciones del tratamiento JEMPERLI, agentes antidiarreicos y corticosteroides (ver Posología).

Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario

JEMPERLI puede causar hepatitis relacionada con el sistema inmunitario. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar cambios en la función hepática periódicamente según lo indicado en función de la evaluación clínica y manejar con modificaciones del tratamiento JEMPERLI y corticosteroides (ver Posología).

Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario

Se han notificado endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario, incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis, hipofisitis, Diabetes Mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética e insuficiencia suprarrenal, en pacientes que reciben JEMPERLI (ver Reacciones adversas).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

El hipotiroidismo y el hipertiroidismo relacionados con el sistema inmunitario (incluida la tiroiditis) ocurrieron en pacientes que recibieron JEMPERLI, y el hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo. Los pacientes deben ser monitoreados en cuanto a pruebas de función tiroidea anormales antes y periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado según la evaluación clínica. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo relacionados con el sistema inmunitario (incluida la tiroiditis) deben tratarse según lo recomendado en Posología.

Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal relacionada con el sistema inmunitario se produjo en pacientes que recibieron JEMPERLI. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

clínicos de insuficiencia suprarrenal. Para la insuficiencia suprarrenal sintomática, los pacientes deben ser tratados como se recomienda en Posología.

Nefritis relacionada con el sistema inmunitario

JEMPERLI puede causar nefritis relacionada con el sistema inmunitario (ver Reacciones adversas). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar cambios en la función renal y manejar con modificaciones del tratamiento de JEMPERLI y corticosteroides (ver Posología).

Erupción relacionada con el sistema inmunitario

Se ha notificado erupción relacionada con el sistema inmunitario en pacientes que reciben JEMPERLI, incluyendo penfigoide (ver Reacciones adversas). Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de erupción.

Las condiciones dermatológicas exfoliativas deben manejarse según lo recomendado (ver Posología). Se han notificado eventos de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con inhibidores de PD-1.

Se debe tener precaución al considerar el uso de JEMPERLI en un paciente que haya experimentado previamente una reacción adversa cutánea grave o potencialmente mortal en un tratamiento previo con otros agentes anticancerígenos inmunoestimulantes.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Dado el mecanismo de acción de JEMPERLI, pueden producirse otras posibles reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario clínicamente significativas notificadas en menos del 1% de los pacientes tratados con JEMPERLI como monoterapia en ensayos clínicos incluyen encefalitis, anemia hemolítica autoinmune, uveítis e iridociclitis. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y manejados como se describe en Posología.

Se ha reportado casos de rechazo del trasplante de órganos sólidos durante la fase de poscomercialización en pacientes tratados con inhibidores de PD-1. El tratamiento con dostarlimab puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Se debe considerar el beneficio del tratamiento con dostarlimab versus el riesgo de posible rechazo del órgano en estos pacientes.

Pueden ocurrir complicaciones mortales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen la enfermedad hiperaguda de injerto contra huésped (GVHD), GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad veno-oclusiva 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.

Siga de cerca a los pacientes para detectar evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenga con prontitud. Considerar el beneficio versus los riesgos del tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1 antes o después de un HSCT alogénico.

Reacciones relacionadas con la infusión

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

JEMPERLI puede causar reacciones relacionadas con la infusión, que pueden ser graves (ver Reacciones adversas). Para reacciones graves (Grado 3) o potencialmente mortales (Grado 4) relacionadas con la infusión, detener la infusión e interrumpir permanentemente JEMPERLI (ver Posología).

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

La seguridad de JEMPERLI como monoterapia ha sido evaluada en 605 pacientes con CE recurrente o avanzado u otros tumores sólidos en el estudio GARNET. Los pacientes recibieron dosis de JEMPERLI 500 mg cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguidos de 1000 mg cada 6 semanas durante todos los ciclos posteriores.

La seguridad de JEMPERLI en combinación con quimioterapia ha sido evaluada en 241 pacientes con CE primario avanzado o recurrente en el estudio RUBY. Los pacientes recibieron dosis de JEMPERLI 500 mg cada 3 semanas durante 6 ciclos seguidos de 1000 mg cada 6 semanas durante todos los ciclos posteriores.

Las reacciones adversas observadas en pacientes que recibieron JEMPERLI en monoterapia en el estudio GARNET, y quienes recibieron dostarlimab en combinación con quimioterapia en el estudio RUBY, se enumeran en la Tabla 4. También se incluyen en la Tabla 4, reacciones adversas adicionales identificadas en otros ensayos clínicos en pacientes con tumores sólidos que recibieron dostarlimab en combinación con diversos tipos de terapias contra el cáncer.

Las reacciones adversas conocidas que ocurren con JEMPERLI o con componentes de terapia combinada administrados solos, pueden ocurrir durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación, incluso si estas reacciones no fueron reportadas en ensayos clínicos con terapia combinada.

Cuando JEMPERLI se administra en combinación, consulte las etiquetas locales para los componentes respectivos del tratamiento combinado antes de iniciar el tratamiento.

Las reacciones adversas se presentan por sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); *muy raras* ($< 1/10.000$); y *no conocido* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Reacciones adversas en pacientes con tumores sólidos tratados con dostarlimab

Sistema de clasificación de órganos	JEMPERLI en monoterapia	JEMPERLI en terapia combinada
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente Anemia Poco frecuente Anemia hemolítica autoinmune	
Trastornos endocrinos	Muy frecuente Hipotiroidismo ^a Frecuente Hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal Poco frecuente Tiroiditis ^c , hipofisitis ^d	Muy frecuente Hipotiroidismo ^b Frecuente Hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal Poco frecuente Tiroiditis

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del metabolismo y la nutrición	Poco frecuente Diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética	Poco frecuente Diabetes mellitus tipo 1	
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente Encefalitis, miastenia gravis,	Poco frecuente Síndrome miasténico ^a	
Trastornos oculares	Poco frecuente Uveítis ^f	Poco frecuente Uveítis	
Trastornos cardíacos		Poco frecuente Miocarditis ^g	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente Neumonitis ^g	Frecuente Neumonitis	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente Diarrea, náusea, vómito Frecuente Colitis ⁱ , pancreatitis ⁱ , gastritis ^k Poco frecuente Esofagitis	Frecuente Colitis ^k Poco frecuente Pancreatitis, Gastritis ^a mediada por el sistema inmune, vasculitis gastrointestinal ^a	
Trastornos hepatobiliares	Frecuente Hepatitis ^l		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente Erupción ^m , prurito	Muy frecuente Erupción ⁿ , piel seca	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente Mialgia Poco frecuente Artritis inmunomediada, polimialgia reumática, miositis mediada por el sistema inmunitario	Poco frecuente Artritis mediada por el sistema inmunitario, miositis ^o	
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente Nefritis ^p		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy frecuente Pirrexia Frecuente Escalofríos	Muy frecuente Pirrexia Poco frecuente Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ^o	
Investigaciones	Muy frecuente Incremento de las transaminasas ^q	Muy frecuente Incremento de la alanina aminotransferasa, Incremento de la aspartato aminotransferasa	
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente Reacción relacionada con la infusión ^r		

a Incluye hipotiroidismo e hipotiroidismo autoinmunitario

b Incluye hipotiroidismo-e hipotiroidismo mediado por el sistema inmunitario

c Incluye tiroiditis y tiroiditis autoinmune

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- d Incluye hipofisitis e hipofisitis linfocítica
- e Reportado a partir de un ensayo ciego en curso de dostarlimab en combinación; categoría de frecuencia estimada
- f Incluye uveítis e iridociclitis
- g Incluye miocarditis (combinación con quimioterapia) y miocarditis mediada por el sistema inmunitario a partir de un ensayo ciego en curso de dostarlimab en combinación; categoría de frecuencia estimada
- h Incluye neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y enfermedad pulmonar mediada por el sistema inmunitario
- i Incluye colitis, enterocolitis y enterocolitis inmunomediada
- j Incluye pancreatitis y pancreatitis aguda
- k Incluye colitis (combinación con quimioterapia) y enteritis derivadas del ensayo en curso de dostarlimab en combinación
- l Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune y citólisis hepática
- m Incluye erupción, erupción maculo-papular, eritema, erupción macular, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papular, eritema multiforme, toxicidad cutánea, erupción farmacológica, erupción cutánea tóxica, erupción exfoliativa y penfigoide
- n Incluye erupción y erupción maculopapular
- o Reportado en un ensayo en curso de dostarlimab en combinación
- p Incluye nefritis y nefritis tubulointersticial
- q Incluye incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de aspartato aminotransferasa, aumento de las transaminasas e hipertransaminasemia
- r Incluye reacción relacionada con la perfusión e hipersensibilidad.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial para la inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra dostarlimab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos puede inducir a error.

En el estudio GARNET, se probaron anticuerpos contra el fármaco (ADA) en 384 pacientes que recibieron monoterapia con JEMPERLI y la incidencia de ADA emergentes del tratamiento con dostarlimab fue del 2,1%. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en el 1,0% de los pacientes.

La administración concomitante con quimioterapia no afectó la inmunogenicidad de JEMPERLI. En el estudio RUBY, de los 225 pacientes que fueron tratados con dostarlimab en combinación con quimioterapia y evaluables para la presencia de ADA, no hubo incidencia de ADA emergente del tratamiento JEMPERLI o anticuerpos neutralizantes emergentes del tratamiento.

En los pacientes que desarrollaron ADA, no hubo evidencia de alteración de la farmacocinética, eficacia o seguridad de JEMPERLI.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco con JEMPERLI. Los anticuerpos monoclonales (mAbs) como JEMPERLI no son sustratos para el citocromo P450 o transportadores de fármacos. JEMPERLI no es una citoquina y es poco probable que sea un

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

modulador de citoquinas. Además, no se espera la interacción farmacocinética (PK) fármaco-fármaco de JEMPERLI con fármacos de moléculas pequeñas. No hay evidencia de interacción fármaco-fármaco mediada por el aclaramiento inespecífico de la degradación lisosómica de los anticuerpos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

JEMPERLI en combinación con quimioterapia

Cuando JEMPERLI se administra en combinación con quimioterapia, consulte la información de prescripción completa para combinación de productos (ver también Estudios Clínicos).

La dosis recomendada como terapia combinada es de 500 mg de dostarlimab administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas por 6 ciclos, seguido de 1000 mg cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores.

El régimen de dosificación en combinación con quimioterapia se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Régimen posológico de JEMPERLI en combinación con quimioterapia

500 mg una vez cada 3 semanas en combinación con quimioterapia ^a (1 Ciclo = 3 semanas)							1000 mg una vez cada 6 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (1 Ciclo = 6 semanas)			
Ciclo	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7	Ciclo 8	Ciclo 9	Continuar dosificand o cada 6 semanas
Seman a	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

3 semanas entre el Ciclo 6 y el Ciclo 7

a Administrar dostarlimab antes de la quimioterapia en el mismo día.

La administración de JEMPERLI debe continuar de acuerdo con la dosis y el esquema recomendados hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

JEMPERLI en monoterapia

La dosis recomendada como monoterapia es de 500 mg de JEMPERLI administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas durante 4 ciclos seguidos de 1000 mg cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores.

El régimen de dosificación como monoterapia se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Régimen posológico de JEMPERLI como monoterapia

500 mg una vez cada 3 semanas (1 Ciclo = 3 semanas)					1000 mg una vez cada 6 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (1 Ciclo = 6 semanas)			
Ciclo	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7	Continuar dosificando cada 6 semanas
Semana	1	4	7	10	13	19	25	

3 semanas entre el Ciclo 4 y el Ciclo 5

La administración de JEMPERLI debe continuar de acuerdo con la dosis y el esquema recomendados hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de dosis

No se recomienda reducir la dosis. Puede ser necesario retrasar o suspender la dosificación en función de la seguridad y tolerabilidad de cada paciente. Las modificaciones recomendadas para manejar las reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 3.

Las directrices detalladas para el manejo de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y las reacciones relacionadas con la infusión se describen en *Advertencias y precauciones*.

Tabla 3. Modificaciones de dosis recomendadas para JEMPERLI

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario	Grado de gravedad *	Modificación de la dosis
Colitis	2 o 3	Suspender la dosis. Reiniciar la dosificación cuando la toxicidad se resuelva a Grado 0 o 1.
	4	Descontinuar permanentemente.
Hepatitis	Grado 2 (AST ^a o ALT ^a > 3 y hasta 5 x LSN ^a o bilirubina total > 1.5 y hasta 3 x LSN)	Suspender la dosis. Reiniciar la dosificación cuando la toxicidad se resuelva a Grado 0 o 1.
	Grado ≥3 (AST o ALT > 5 x LSN o bilirubina total > 3 x LSN)	Descontinuar permanentemente (consulte la excepción en la nota al pie). *
Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)	3 o 4 (hiperglucemia)	Suspender la dosis. Reiniciar la dosificación en pacientes adecuadamente manejados, clínica y metabólicamente estables.
Hipofisitis o insuficiencia suprarrenal	2, 3 o 4	Suspender la dosis. Reiniciar la dosificación cuando la toxicidad se resuelva a Grado 0 o 1. Descontinuar permanentemente por recurrencia o empeoramiento mientras esté en terapia hormonal adecuada.
Hipotiroidismo o hipertiroidismo	3 o 4	Suspender la dosis. Reiniciar la dosificación cuando la toxicidad se resuelva a Grado 0 o 1.
Neumonitis	2	Suspender la dosis. Reiniciar la dosificación cuando la toxicidad se resuelva a Grado 0 o 1. Si el Grado 2 se repite, descontinúe permanentemente.
	3 o 4	Descontinuar permanentemente.
Neuritis	2	Suspender la dosis. Reiniciar la dosificación cuando la toxicidad se resuelva a Grado 0 o 1.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	3 o 4	Descontinuar permanentemente.
Condiciones dermatológicas exfoliativas (por ejemplo, Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción a las drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome de DRESS)	Sospecha	Suspender la dosis para cualquier grado. Reiniciar la dosificación si no se confirma y cuando la toxicidad se resuelva a Grado 0 o 1.
	Confirmado	Descontinuar permanentemente.
Miocarditis	2, 3 o 4	Descontinuar permanentemente.
Toxicidades neurológicas graves (síndrome miasténico/miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, mielitis transversa)	2, 3 o 4	Descontinuar permanentemente.
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario que afectan a un órgano importante	3	Suspender la dosis. Reiniciar la dosificación cuando la toxicidad se resuelva a Grado 0 o 1.
	4	Descontinuar permanentemente.
Recomenda de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario después de la resolución a $\leq$ Grado 1 (excepto neumonitis, ver arriba)	3 o 4	Descontinuar permanentemente.
Otras reacciones adversas	Grado Severidad^a	Modificación de la dosis
Reacciones relacionadas con la infusión	2	Suspender la dosis. Si se resuelve dentro de 1 hora tras la interrupción de la infusión, se puede reanudar al 50% de la velocidad de infusión original, o reanudarse cuando los síntomas se resuelven con la premedicación. Si el Grado 2 se repite con la premedicación adecuada, suspender permanentemente.
	3 o 4	Descontinuar permanentemente.

a Toxicidad clasificada según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE), versión 5.0.

b AST = aspartato aminotransferasa

c ALT = alanina aminotransferasa

d LSN = límite superior de la normalidad

e Para los pacientes con metástasis hepáticas que comienzan el tratamiento con AST o ALT grado 2, si AST o ALT aumentan en un $\geq 50\%$ en relación con el valor basal y duran al menos 1 semana, entonces se debe interrumpir el tratamiento

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión GDS05/IPI04 de fecha 10 de marzo de 2023 allegados mediante radicado 20231224962
- IPP versión GDS05/IPI04 de fecha 10 de marzo de 2023 allegados mediante radicado 20231224962

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231224962 el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario nuevo para la molécula dostarlimab en solución para infusión con 50 mg/ml (Jemperli®) en las indicaciones: 1) *“...en combinación con quimioterapia que contiene platino para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de endometrio (CE), primario avanzado o recurrente, con reparación deficiente de errores de emparejamiento (dMMR) o elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H); y 2) como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de endometrio (CE), avanzado o recurrente, con reparación deficiente de errores de emparejamiento (dMMR) o elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H), que presenta progresión durante o después de la terapia con un régimen de quimioterapia que contiene platino en cualquier escenario”*. Así mismo solicita declaración de nueva entidad química, protección de datos a la información no divulgada de conformidad con el establecido por el Decreto 2085 de 2002, aprobación de inserto versión GDS05/IPI04 e información para prescribir versión GDS05/IPI04 ambas de fecha 10 de marzo de 2023.

Como soportes presenta estudios preclínicos acordes con la naturaleza del principio activo (anticuerpo monoclonal anti PD-1), que incluyeron caracterización, cinética, farmacodinamia, toxicidad, inmunogenicidad, eficacia y seguridad en pruebas “in vitro” y en modelos de enfermedad en animales de experimentación, en los que se evidenció toxicidad dentro de lo esperado por tratarse de un anticuerpo monoclonal anti PD-1.

Informa del desarrollo de varios estudios clínicos, unos en curso y otros finalizados en diversos tipos de cáncer.

Como soporte clínico principal para la indicación *“... en combinación con quimioterapia que contiene platino para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de endometrio (CE), primario avanzado o recurrente, con reparación deficiente de errores de emparejamiento (dMMR) o elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H)”* refiere la parte 1 del estudio NCT03981796 (RUBY, 213361, 4010-03-001, ENGOT EN-6 y GOG-3031) en curso de fase III, aleatorizado, doble ciego en el que se comparó dostarlimab (TSR-042) más carboplatino-paclitaxel vs placebo más carboplatino-paclitaxel en pacientes con cáncer de endometrio primario avanzado o recurrente. En la parte 1 fueron asignadas aleatoriamente 494 pacientes con cáncer de endometrio (CE) primario avanzado (Estadio

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

III o IV) o recurrente para recibir 500 mg de dostarlimab (245 pacientes) o placebo (249 pacientes); intravenosamente en combinación con carboplatino en una dosis de 5 mg/ml/min de área bajo la curva y paclitaxel a una dosis de 175 mg por metro cuadrado de superficie corporal cada 3 semanas por 6 ciclos, se continuó con dostarlimab (1000 mg) o placebo IV en ciclos cada 6 semanas, el tratamiento continúa durante un máximo de 3 años o hasta toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad o decisión del investigador.

A la fecha de corte de datos del estudio NCT03981796 (RUBY) para evaluar eficacia y seguridad (28 de septiembre de 2022) con base en la evaluación realizada por el investigador se encontró que 135 de 245 (55.1%) pacientes en el grupo que recibió dostarlimab y 177 de 249 (71.1%) pacientes en el grupo que recibió placebo habían muerto o tenido progresión de la enfermedad, HR: 0.64 (IC 95%: 0.51–0.80; $P < 0.001$); la mediana de seguimiento fue de 25.4 meses (rango: 19.2 a 37.8) en el conjunto total de pacientes. En el grupo de pacientes con dMMR–MSI-H se encontró que 19 (36%) de los que recibieron dostarlimab habían muerto o tenido progresión de la enfermedad, mientras que en el grupo que recibió placebo fueron 47 pacientes (72%), HR: 0.28 (IC 95%: 0.16–0.50; $P < 0.001$); la mediana de seguimiento fue de 24.8 meses (rango: 19.2 a 36.9).

En el grupo que recibió dostarlimab fallecieron 65 de 245 (26.5%) pacientes versus 100 de 249 (40.2%) en el que recibió placebo, HR: 0,64 (IC 95%: 0,464-0,870); en el primer análisis intermedio no se cruzó el límite de detención del valor p para determinar superioridad (0,00177). En el grupo dMMR/MSI-H se observó tendencia en SG a favor del grupo que recibió dostarlimab (HR: 0,30 [IC 95%: 0,127 - 0,699]), con madurez de datos del 26%.

Los resultados en los desenlaces secundarios, incluidos PFS evaluado por BICR, PFS2, ORR y DOR, fueron consistentes con el desenlace principal tanto en el grupo dMMR/ MSI-H y la población total. No se encontraron diferencias en las evaluaciones de calidad de vida (EORTC-QLQ-C30).

En el estudio NCT03981796 (RUBY) Parte 1, la mediana general de duración del tratamiento fue de 43 semanas (rango: 3.0 a 150.9 semanas) para las participantes en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y de 36 semanas (rango: 2.1 a 165.1 semanas) para las participantes en el brazo de placebo más carboplatino-paclitaxel, ninguno de los 225 participantes tenía anticuerpo antifármaco (ADA) inducida por el tratamiento o ADA potenciada por el tratamiento. Dostarlimab se asoció comúnmente con eventos adversos relacionados con el sistema inmune (irAE). La naturaleza y los tipos de irAE son consistentes con el mecanismo de acción de dostarlimab y son similares a los informados para otros inhibidores de PD-(L)1 en tipo y gravedad.

En las participantes con dMMR/MSI-H, los eventos adversos asociados al tratamiento (TEAE) informados con mayor frecuencia (>40%) estaban relacionados principalmente con la quimioterapia: en el grupo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel, los TEAE incluyeron náuseas, alopecia, fatiga, neuropatía periférica, artralgia y diarrea, mientras que los del brazo de placebo más carboplatino-paclitaxel fueron fatiga, alopecia, náuseas, anemia y neuropatía periférica. Los TEAE notificados con mayor frecuencia enumerados

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

anteriormente también se notifican en la población total en >40%, con la excepción de artralgia (35,7%) y diarrea (31,1%) en el brazo de dostarlimab más carboplatino- paclitaxel. Estos TEAE comunes fueron de grado máximo 1 o 2 en gravedad en la mayoría de las participantes para quienes se informaron los TEAE con la excepción de la anemia, que fue de grado 2 o 3 en la mayoría de las participantes que la presentaron.

Además, la erupción maculopapular ocurrió con más frecuencia en las participantes del grupo que recibió dostarlimab más carboplatino-paclitaxel frente al grupo de placebo más carboplatino-paclitaxel, aproximadamente el 14% en comparación con aproximadamente el 4%, respectivamente, tanto en el grupo dMMR/MSI-H como en la población total. En la población general, las incidencias de TEAEs y SAEs de grado ≥ 3 fueron aproximadamente un 10% más altas en las participantes del grupo de dostarlimab más carboplatino paclitaxel frente al grupo de placebo más carboplatino paclitaxel, con incidencias comparables según la clasificación de órganos y términos preferidos (<10% de diferencia) entre los brazos de tratamiento.

Asimismo, tanto en la población total como en el grupo con dMMR/MSI-H, los TEAE relacionados con el sistema inmunitario relacionados con el tratamiento fueron notablemente más altos ($\geq 20\%$) en las participantes del grupo de dostarlimab más carboplatino paclitaxel frente al grupo de placebo más carboplatino paclitaxel. El irAE relacionado con dostarlimab o placebo informado con mayor frecuencia fue el hipotiroidismo en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel, la mayoría de los irAE no fueron de naturaleza grave y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento. Ningún irAE condujo a la muerte.

Como soporte clínico para la indicación “... *monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de endometrio (CE), avanzado o recurrente, con reparación deficiente de errores de emparejamiento (dMMR) o elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H), que presenta progresión durante o después de la terapia con un régimen de quimioterapia que contiene platino en cualquier escenario adicional*” presenta el estudio NCT02715284 (GARNET, 213346, 4010-01-001) de fase I, de escalamiento de dosis, de expansión de cohortes, no controlado, de cohortes paralelas múltiples, abierto de dostarlimab en pacientes con tumores sólidos avanzados.

En la Parte 1 del estudio se evaluaron las toxicidades limitantes de la dosis, la seguridad general y el perfil PK/PD y de dosis ascendentes de dostarlimab basadas en el peso.

En la Parte 2A del estudio NCT02715284 (GARNET) evaluó la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad de dostarlimab a 2 dosis fija, se determinó que la dosis terapéutica recomendada (RTD) para dostarlimab era de 500 mg cada 3 semanas (Q3W) durante los primeros 4 ciclos, seguida de 1000 mg cada 6 semanas (Q6W) para todos los ciclos posteriores.

En la Parte 2B del estudio NCT02715284 (GARNET) las pacientes con CE fueron evaluadas según su estado MMR/MSI. A la fecha de corte de datos del 1 de noviembre de 2021, 143 participantes con CE dMMR/MSI-H que habían progresado durante o después de un tratamiento basado en platino se inscribieron en la Cohorte A1 (habían recibido no más de

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2 líneas de terapia contra el cáncer para la enfermedad recurrente o avanzada (Estadio IIIB o mayor), las pacientes recibieron 500 mg de dostarlimab cada 3 semanas durante 4 ciclos seguidos de 1.000 mg de dostarlimab cada 6 semanas. El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o hasta progresión de la enfermedad hasta una duración de dos años.

En la cohorte 1A del estudio NCT02715284 (GARNET) la tasa de respuesta global (ORR) basada en RECIST v1.1 evaluada por revisión central independiente ciega (BICR) en participantes con CE dMMR fue del 45,4% (15,6% respuesta completa y el 29,8% respuesta parcial). No se ha alcanzado la mediana de duración de la respuesta, en 85,9% la respuesta duró más de 12 meses y en 54,7% duró más de 24 meses. El perfil de seguridad de dostarlimab en participantes con CE dMMR/MSI-H fue consistente con los AEs observados en pacientes con CE recurrentes o avanzadas y comorbilidades relacionadas con el cáncer, el perfil de seguridad conocido de otros agentes anti-PD-1/PD-L1 y los datos derivados de análisis provisionales previos. En el momento del corte de datos, la mayoría de las participantes con CE dMMR/MSI-H habían interrumpido el tratamiento (70,6%) y aproximadamente la mitad había interrumpido el estudio (47,7%). La mediana general de duración del tratamiento para las participantes con CE dMMR/MSI-H fue de 34 semanas (rango: 3,0 a 220,0 semanas). Un total de 41,2% de las participantes recibieron tratamiento >54 semanas, y el 24,2% de las participantes recibieron tratamiento >102 semanas.

Como soporte adicional presenta informe periódico evaluación beneficio riesgo (PBRER) período de reporte 21 octubre 2022 a 20 abril 2023. La exposición acumulativa posterior a la comercialización se estima en 250 pacientes-año de tratamiento, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad.

En relación con la indicación “... *en combinación con quimioterapia que contiene platino para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de endometrio (CE), primario avanzado o recurrente, con reparación deficiente de errores de emparejamiento (dMMR) o elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H)*” la Sala encuentra que el estudio clínico soporte principal está en curso los datos de sobrevida global son inmaduros y que la indicación está soportada en un análisis de subgrupo, lo que hace que exista incertidumbre en el balance beneficio-riesgo especialmente en el largo plazo, por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica con mayor tiempo de seguimiento del estudio NCT03981796 (RUBY).

En relación con la indicación “... *monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de endometrio (CE), avanzado o recurrente, con reparación deficiente de errores de emparejamiento (dMMR) o elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H), que presenta progresión durante o después de la terapia con un régimen de quimioterapia que contiene platino en cualquier escenario adicional*” la Sala encuentra que el estudio clínico soporte principal es un estudio de fase I abierto, sin grupo comparador lo que no permite establecer un balance beneficio-riesgo robusto, por lo cual la Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica adicional con menor riesgo de sesgo. La Sala recuerda al interesado que las indicaciones solicitadas deben estar acordes con las características y resultados de los estudios clínicos fundamentales, en este sentido explicar por qué en la indicación “... *en combinación con quimioterapia que contiene*

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

platino para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de endometrio (CE), primario avanzado o recurrente, con reparación deficiente de errores de emparejamiento (dMMR) o elevada inestabilidad de microsátélites (MSI-H)” no especifica que la asociación es con carboplatino-paclitaxel y no indica es para pacientes candidatas a terapia sistémica.

En cuanto a la solicitud de declaración de nueva entidad química con protección de datos, y teniendo en cuenta el numeral b) del Artículo 4 del Decreto 2085 de 2002: “*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*”; la Sala recomienda requerir al interesado para que justifique la solicitud de protección de datos teniendo en consideración que en la actualidad existen anticuerpos monoclonales Anti-PD-1 que actúan sobre la misma diana terapéutica que el producto en estudio producidos con la misma base tecnológica y para los cuales ha expirado el periodo de protección.

3.1.2.9 ELFABRIO® 2 mg / mL

Expediente : 20264116
Radicado : 20231254751
Fecha : 27/09/2023
Interesado : CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

Composición: Cada mL contiene 2 mg de pegunigalsidasa alfa

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Elfabrio está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes adultos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de alfa-galactosidasa).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión (RRP), definidas como toda reacción adversa relacionada que aparezca después del comienzo de la perfusión y hasta 2 horas después del final de la perfusión (ver sección 4.8). Los síntomas de las RRP observados con mayor frecuencia fueron hipersensibilidad, prurito, náuseas, mareo, escalofríos y dolor muscular.

El tratamiento de las RRP se debe basar en la intensidad de la reacción, e incluye la disminución de la velocidad de perfusión y la administración de medicamentos tales como antihistamínicos, antipiréticos o corticosteroides para las reacciones de leves a moderadas. El tratamiento previo

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con antihistamínicos o corticosteroides puede prevenir posteriores reacciones en los casos en que se requiera tratamiento sintomático, aunque se produjeron RRP en algunos pacientes después de recibir tratamiento previo (ver sección 4.2).

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que participaban en estudios clínicos (ver sección 4.8). Como con cualquier producto proteínico intravenoso, se pueden producir reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico tales como angioedema localizado (que incluye tumefacción de la cara, la boca y la garganta), broncoespasmo, hipotensión, urticaria generalizada, disfagia, exantema, disnea, rubor, molestias torácicas, prurito y congestión nasal. Si se produce una reacción alérgica grave o de tipo anafiláctico, se recomienda interrumpir inmediatamente la administración de Elfabrio y se deben seguir las pautas médicas vigentes para el tratamiento de urgencia.

En pacientes que hayan experimentado reacciones graves de hipersensibilidad durante la perfusión de Elfabrio, se debe tener precaución con la reexposición al medicamento y deben estar fácilmente disponibles las medidas médicas de apoyo adecuadas. Además, para los pacientes que hayan experimentado reacciones graves de hipersensibilidad con la perfusión de TSE, incluido Elfabrio, deben estar fácilmente disponibles las medidas médicas de apoyo adecuadas.

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos se ha observado el desarrollo de anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) inducidos por el tratamiento (ver sección 4.8).

La presencia de ADA contra Elfabrio se puede asociar a un mayor riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión, y las RRP graves son más probables en pacientes con ADA. Se debe vigilar a los pacientes que presenten reacciones a la perfusión o reacciones inmunológicas con el tratamiento con Elfabrio.

Además, se debe vigilar a los pacientes con ADA contra otros tratamientos de sustitución enzimática, que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad a Elfabrio o que sustituyan su tratamiento actual por Elfabrio.

Glomerulonefritis membranoproliferativa

Se pueden producir depósitos de inmunocomplejos durante los tratamientos de sustitución enzimática como manifestación de la respuesta inmunológica al producto. Se notificó un único caso de glomerulonefritis membranoproliferativa durante el desarrollo clínico de Elfabrio debido a inmunodepósitos en el riñón (ver sección 4.8). Esta reacción produjo un descenso temporal de la función renal, que mejoró tras la interrupción del medicamento.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 48 mg de sodio por vial equivalente al 2 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones relacionadas con la perfusión, notificadas en el 6,3 % de los pacientes, seguidas de hipersensibilidad y astenia, notificadas cada una de ellas en el 5,6 % de los pacientes.

En los estudios clínicos, 5 pacientes (3,5 %) experimentaron una reacción grave que se consideró relacionada con Elfabrio. Cuatro de estas reacciones correspondían a hipersensibilidad mediada por IgE confirmada (broncoespasmo, hipersensibilidad) que se produjeron con la primera perfusión de Elfabrio y desaparecieron al día siguiente de su aparición.

Tabla de reacciones adversas

Los datos descritos a continuación reflejan los datos de 141 pacientes con enfermedad de Fabry que recibieron Elfabrio en 8 estudios clínicos, con una pauta posológica de 1 mg/kg cada dos semanas o de 2 mg/kg cada cuatro semanas durante un mínimo de 1 perfusión y hasta 6 años.

Las reacciones adversas se presentan en la tabla 2. La información se presenta en función de la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas durante el tratamiento con Elfabrio

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	
	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad* hipersensibilidad de tipo I*	
Trastornos psiquiátricos	agitación*	insomnio
Trastornos del sistema nervioso	parestesia* mareo* cefalea*	síndrome de piernas inquietas neuropatía periférica neuralgia sensación de ardor temblor*
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo	
Trastornos vasculares		rubor hipotensión* hipertensión* linfedema

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		broncoespasmo* disnea* irritación de la garganta* congestión nasal* estornudos*
Trastornos gastrointestinales	náuseas* dolor abdominal* diarrea* vómitos*	enfermedad por reflujo gastroesofágico* gastritis* dispepsia* flatulencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema* eritema* prurito*	hipohidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia* dolor musculoesquelético*	
Trastornos renales y urinarios		glomerulonefritis* membranoproliferativa nefropatía crónica* proteinuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		dolor en los pezones
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia* escalofríos* dolor torácico* dolor*	extravasación en el lugar de perfusión* edema* enfermedad seudogripal* dolor en el lugar de perfusión
Exploraciones complementarias		elevación de la temperatura corporal* elevación de las enzimas hepáticas* elevación del cociente proteínas/creatinina en orina* presencia de leucocitos en la orina* elevación del ácido úrico en la sangre* aumento de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	reacción relacionada con la perfusión*	
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	
	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	extrasístoles* supraventriculares	bradicardia* hipertrofia del ventrículo izquierdo

En la tabla 2 se han agrupado los siguientes términos preferentes:

- hipersensibilidad incluye: hipersensibilidad a medicamentos
- agitación incluye: nerviosismo
- dolor abdominal incluye: molestias abdominales
- exantema incluye: exantema maculopapuloso y exantema pruriginoso
- rigidez musculoesquelética registrada como dolor musculoesquelético incluye mialgia
- astenia incluye: malestar general y cansancio
- dolor torácico incluye: molestias torácicas y dolor torácico no cardíaco
- dolor incluye: dolor en la extremidad
- edema periférico registrado como edema

* Términos preferentes que se consideraron RRP tal como se describe en la siguiente sección.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones relacionadas con la perfusión (reacciones adversas ocurridas en las 2 horas siguientes a la perfusión)

Se notificaron RRP en un total de 32 pacientes (22 %): 26 pacientes (23 %) tratados con 1 mg/kg cada dos semanas y 6 pacientes (20 %) tratados con 2 mg/kg cada cuatro semanas. Los síntomas asociados a RRP notificados con mayor frecuencia con la dosis de 1 mg/kg fueron: hipersensibilidad, escalofríos, mareo, exantema y prurito. Con la dosis de 2 mg/kg, el síntoma notificado con mayor frecuencia fue dolor. Las RRP fueron generalmente de intensidad leve o moderada y se resolvieron sin interrumpir el tratamiento; sin embargo, 5 pacientes (todos ellos hombres, dosis de 1 mg/kg) experimentaron 5 RRP de intensidad grave. Estas 5 RRP también fueron clasificadas como graves. Cuatro de estas reacciones fueron reacciones de hipersensibilidad de tipo I confirmadas y tres dieron lugar a la retirada del estudio. Otro paciente fue retirado posteriormente del estudio tras la aparición de otra RRP moderada. No obstante, los 5 pacientes se recuperaron al día siguiente de la aparición con el tratamiento adecuado.

Las RRP se produjeron generalmente durante el primer año de tratamiento con Elfabrio y no se observó ninguna RRP grave a partir del segundo año.

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos, en 17 de 111 pacientes (16 %) tratados con 1 mg/kg de Elfabrio cada dos semanas y en 0 de 30 pacientes tratados con 2 mg/kg de Elfabrio cada cuatro semanas se desarrollaron anticuerpos antifármaco (ADA) inducidos por el tratamiento.

Glomerulonefritis membranoproliferativa

Durante el desarrollo clínico de Elfabrio, 1 de 136 pacientes notificó una reacción intensa de glomerulonefritis membranoproliferativa después de recibir tratamiento durante más de 2 años. El paciente tenía ADA al comienzo de las perfusiones. La reacción dio lugar a una reducción transitoria de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) y a un aumento del nivel de proteinuria, sin signos o síntomas adicionales. Una biopsia reveló la naturaleza mediada por inmunocomplejos de esta reacción. Tras la interrupción del tratamiento, los valores de la TFGe se estabilizaron y la glomerulonefritis se notificó como en resolución.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del correo electrónico: farmacovigilancia@biopasgroup.com

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones ni estudios de metabolismo in vitro. Teniendo en cuenta su metabolismo, la pegunigalsida alfa es un candidato poco probable para las interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450.

Elfabrio es una proteína y se prevé que se degrade metabólicamente mediante hidrólisis peptídica.

Vía de administración: Intravenosa

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Elfabrio debe ser controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Fabry.

Las medidas médicas de apoyo adecuadas deben estar disponibles cuando se administre Elfabrio a pacientes que no hayan recibido tratamiento previamente o que hayan experimentado reacciones graves de hipersensibilidad a Elfabrio en el pasado.

Puede ser recomendable el tratamiento previo con antihistamínicos o corticosteroides en pacientes que hayan experimentado previamente reacciones de hipersensibilidad a Elfabrio o a otros tratamientos de sustitución enzimática (TSE).

Posología

La dosis recomendada de pegunigalsidasa alfa es 1 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada dos semanas.

Para consultar las instrucciones de reconstitución.

Pacientes que reemplacen el tratamiento con agalsidasa alfa o beta Durante los 3 primeros meses (6 perfusiones) de tratamiento con Elfabrio, se debe preservar la pauta del tratamiento previo con una retirada escalonada de éste según la tolerabilidad del paciente al medicamento.

Poblaciones especiales:

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal o hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Elfabrio en pacientes mayores de 65 años y no se pueden recomendar pautas posológicas alternativas para estos pacientes. Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con la misma dosis que otros pacientes adultos.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Elfabrio en niños y adolescentes de 0 a 17 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Solo para uso por perfusión intravenosa.

Elfabrio no se debe perfundir en la misma vía intravenosa con otros productos.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración.

Tras la preparación, la dilución se debe administrar mediante perfusión intravenosa y filtrar a través de un filtro en línea de 0,2 μ m de baja unión a proteínas.

Se debe observar al paciente por si aparecen reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) durante dos horas después de la perfusión.

En la sección 6.6 se incluye más información acerca de cómo manejar Elfabrio antes de la administración.

Administración en el domicilio

Se puede considerar la perfusión de Elfabrio en el domicilio si el paciente está tolerando bien las perfusiones y no tiene antecedentes de RRP moderadas o intensas en los meses previos.

La decisión de pasar a las perfusiones en el domicilio se debe tomar después de la evaluación y la recomendación del médico responsable. El paciente debe estar médicamente estable. Deben establecerse y ponerse a disposición del profesional sanitario a cargo de la perfusión en el domicilio la infraestructura, los recursos y los procedimientos para la perfusión en el domicilio, incluida la formación.

El profesional sanitario también debe estar disponible en todo momento durante la perfusión en el domicilio y durante un periodo de tiempo especificado después de la perfusión.

El paciente o cuidador deberán recibir la formación adecuada por parte del médico responsable o el enfermero antes del inicio de las perfusiones en el domicilio. La dosis y la velocidad de perfusión empleadas en el domicilio deben ser iguales a las utilizadas en el hospital; solo se deben modificar bajo la supervisión del médico responsable.

Velocidad de perfusión y duración de la perfusión

Tabla 1: Dosis y tiempo de perfusión recomendados para la administración intravenosa de Elfabrio

Perfusión inicial de 1 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas				
Peso corporal (kg)	Volumen total (ml)	Tiempo de perfusión	Velocidad de perfusión*	
hasta 70	150 ml	3 horas como mínimo	0,83 ml/min (50 ml/h)	
70-100	250 ml	3 horas como mínimo	1,39 ml/min (83,33 ml/h)	
>100	500 ml	3 horas como mínimo	2,78 ml/min (166,67 ml/h)	
Perfusión de mantenimiento				
La duración ideal de la perfusión se puede alcanzar dependiendo de la tolerabilidad al fármaco del paciente. El aumento de la velocidad de perfusión se debe alcanzar gradualmente a partir de la velocidad empleada en la primera perfusión.				
1 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas				
Peso corporal (kg)	Volumen total (ml)	Tiempo de perfusión	Velocidad de perfusión*	
hasta 70	150 ml	1,5 horas como mínimo	1,68 ml/min (100 ml/h)	
70-100	250 ml	1,5 horas como mínimo	2,78 ml/min (166,67 ml/h)	
>100	500 ml	1,5 horas como mínimo	5,56 ml/min (333,33 ml/h)	

*Se puede ajustar la velocidad de perfusión en caso de reacción a la perfusión (ver sección 4.4).

Si los pacientes experimentan reacciones relacionadas con la perfusión, incluidas reacciones de hipersensibilidad o reacciones anafilácticas, durante la perfusión, se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado.

Si los pacientes experimentan reacciones adversas durante la perfusión en el domicilio, deben interrumpir inmediatamente el proceso de perfusión y solicitar la atención de un profesional sanitario. Puede ser necesario realizar las perfusiones siguientes en un entorno clínico

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01 allegado mediante radicado 20231254751
- IPP versión 01 allegado mediante radicado 20231254751

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

-Instructivo de uso versión 01 allegado mediante radicado 20231254751

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231254751 se solicita evaluación farmacológica para el principio activo pegunigalsidasa alfa en presentación concentrado para solución para perfusión (ELFABRIO®) en la terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes adultos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de alfa-galactosidasa). Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión 1, allegados mediante Radicado 20231254751.

Como soporte principal de eficacia y seguridad allegó el estudio NCT02795676 (BALANCE):

Este fue un estudio de control activo, aleatorizado, doble ciego que examinó la seguridad y eficacia de la pegunigalsidasa alfa (PRX-102) en pacientes con enfermedad de Fabry con insuficiencia renal. Los participantes debían haber estado tomando el medicamento ERT agalsidasa beta (Fabrazyme®) autorizado durante al menos 1 año antes de ingresar al estudio, y haber estado tomando una dosis estable de ese producto durante al menos los últimos 6 meses. Dado que la enfermedad se expresa de manera diferente en hombres y mujeres, el género podría tener un impacto en el efecto terapéutico; por lo tanto, también existía el requisito de que no más del 50% de los pacientes pudieran ser mujeres.

Después de la selección, los pacientes elegibles fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para cambiar a PRX-102 o continuar el tratamiento con agalsidasa beta, y la aleatorización se estratificó según si la proporción de proteína a creatinina en orina (UPCR), una medida de la función renal estaba por encima o por debajo de un umbral específico. Ambos productos se administraron mediante infusión intravenosa cada 2 semanas, a una dosis de 1 mg/kg, durante un máximo de 24 meses.

Se invitó a los pacientes que completaron el estudio a continuar en un estudio de extensión abierto a largo plazo, PB-102-F60, en el que todos los participantes recibirían PRX-102 1 mg/kg cada 2 semanas. Cambio anualizado en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) [Marco de tiempo: 24 meses]. El cambio medio anualizado individual en la TFGe (mL/min/1,73 m²/año) es una estimación del cambio anualizado en la TFGe del paciente individual, que se deriva de las evaluaciones de la TFGe a lo largo del tiempo, durante un máximo de 24 meses. El cambio medio anualizado individual en la TFGe se estima para cada paciente con al menos 4 observaciones de TFGe. Para pacientes con menos de 4 observaciones de TFGe.

En este estudio 69 de los 72 participantes que completaron el estudio continuaron en el estudio de extensión abierto PB-102-F60 para recibir PRX-102 1 mg/kg cada 2 semanas.

En cuanto a eficacia: En general, se observó una estabilización de la enfermedad de Fabry en niveles similares en ambos grupos de tratamiento durante 2 años de tratamiento con ERT. Se observó estabilidad para UPCR, Hubo una buena superposición de intervalos de confianza para las pendientes de la TFGe de los ambos siendo el límite inferior del intervalo

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de confianza muy por encima del margen de no inferioridad. no inferioridad de PRX-102 en comparación con la agalsidasa beta en la medida de la pendiente de la TFGe, mostró un margen de -2,444 ml/min/1,73 m²/año para el ITT y una diferencia similar entre las pendientes para la población PP. La diferencia de tratamiento fue ligeramente a favor de PRX-102 cuando el factor de estratificación clínicamente relevante, UPCR, se incluyó como covariable en el análisis primario del modelo.

En cuanto a seguridad: No hubo víctimas mortales, solo 2 pacientes se retiraron del estudio debido a EA, y uno de ellos no fue a causa del producto de estudio. Frente a agalsidasa beta presentó menos TEAE 90% vs 96%. El único EAG fue relacionado con la hipersensibilidad al medicamento por primera exposición. TEAE más alto en hombres. No hubo hallazgos importantes en estudios de laboratorio, un evento de lesión renal aguda fue informado en un paciente en el grupo PRX-102, pero se consideró poco probable que estuviera relacionado con el producto del estudio. Se encontraron mayores títulos de ADA en el tratamiento con pegunigalsidasa que con agalsidasa beta, así como otras diferencias en algunas variables de calidad de vida.

El ensayo de fase 3 BRIDGE fue un estudio abierto, de un solo grupo, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de la terapia en adultos con Fabry, de 24 a 60 años de edad, que previamente recibían una dosis estable de agalsidasa alfa (Replagal; Shire), una ERT aprobada, durante al menos 2 años. Al final del estudio, los pacientes mostraron una mejoría sustancial en la función renal, medida por la tasa de filtración glomerular estimada media anualizada en pacientes masculinos y femeninos que fueron cambiados de agalsidasa alfa a pegunigalsidasa alfa.2.

Los resultados de BRIDGE mostraron que la tasa media de TFGe de los participantes del estudio mejoró de -5,90 ml/min/1,73 m²/año en tratamiento con agalsidasa alfa a -1,19 ml/min/1,73 m²/año en pegunigalsidasa alfa en todos los pacientes. Los pacientes varones mejoraron de -6,36 ml/min/1,73 m²/año a -1,73 ml/min/1,73 m²/año y las mujeres mejoraron de -5,03 ml/min/1,73 m²/año a -0,21 ml/min/1,73 m²/año.

El estudio BRIGHT, abierto y de 12 meses de duración, incluyó a 30 pacientes con enfermedad de Fabry que habían tratado previamente una TRE disponible comercialmente, como la agalsidasa alfa o la agalsidasa beta, durante al menos 3 años antes y que habían recibido una dosis estable administrada cada 2 semanas. Después de recibir tratamiento con pegunigalsidasa alfa 2 mg/kg cada 4 semanas, ningún paciente desarrolló anticuerpos antifármacos (ADA) inducidos por el tratamiento. Tampoco se informaron eventos clínicos de Fabry durante el estudio. Las concentraciones plasmáticas de liso-Gb3 se mantuvieron estables durante el estudio, con un cambio medio de 3,01 nM desde el inicio (19,36 nM) hasta la semana 52 (22,23 nM). Durante el período de tratamiento de 52 semanas, el cambio absoluto medio de los valores de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) se mantuvo estable, con un cambio medio desde el inicio de -1,27 ml/min/1,73 m².

Analizada la información allegada, la Sala considera que existe incertidumbre en el balance beneficio-riesgo del medicamento pegunigalsidasa en la indicación propuesta, por lo que solicita información clínica adicional que despeje los siguientes interrogantes:

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Potenciales riesgos del fármaco tras la administración continua particularmente asociado al desarrollo de reacciones de hipersensibilidad algunas de ellas potencialmente serias como anafilaxia.
- La eficacia a largo plazo mediada a través de desenlaces subrogados tales como los niveles del metabolito Lyso-Gb3, visto que en el estudio fase 3 BALANCE no se observa disminución significativa con respecto a los niveles basales, como era de esperarse tras el remplazo enzimático.
- El efecto del fármaco sobre desenlaces relacionados con otros órganos y sistemas afectados en la enfermedad de Fabry que afectan función cardíaca, función gastrointestinal, neurológica, dermatológica, osteomuscular, entre otras.
- Explicar las ventajas de la formulación pegilada con relación a la terapia enzimática ya aprobada, considerando que el esquema posológico es similar (1 mg/kg cada dos semanas).
- Explicar el efecto que tiene el notable incremento de anticuerpos antifármacos sobre la eficacia y seguridad del fármaco en el tiempo.
- Explicar la repercusión del fármaco sobre el efecto en calidad de vida teniendo en cuenta la amplia diferencia observada en el deterioro en “actividades usuales” de 21.7% en el brazo de pegunigalsidasa vs 9.1% en el brazo agalsidasa.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) presentado, se requiere allegar en idioma español el manual para infusión a domicilio para profesionales de la salud que se menciona en las medidas de minimización de riesgos contempladas en el PGR versión 0.2 presentado para el producto Elfabrio.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. VEGZELMA®

Expediente : 20254120
Radicado : 20231116830
Fecha : 4/05/2023
Interesado : CELLTRION HEALTHCARE COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada ml de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión.

Indicaciones:

VEGZELMA está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto.

VEGZELMA está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

VEGZELMA 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 el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con VEGZELMA en combinación con capecitabina.

VEGZELMA está indicado, asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado no resecable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas.

VEGZELMA, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso avanzado no resecable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

VEGZELMA 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.

VEGZELMA 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.

VEGZELMA 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 primera recaída, carcinoma de la trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

VEGZELMA en combinación con paclitaxel, 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.

VEGZELMA en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecan en pacientes que no puedan recibir terapia con platino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 del IPP.
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar durante el tratamiento con bevacizumab. En pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, el proceso 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 bevacizumab 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 bevacizumab 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 tener un riesgo aumentado de desarrollar fístulas durante el 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 (NCICTCAE) versión 3.0)] se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con VEGZELMA. Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de bevacizumab 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 VEGZELMA.

Complicaciones en la cicatrización

Bevacizumab puede influir negativamente en el proceso de cicatrización. Se han notificado complicaciones en la cicatrización de heridas graves incluyendo complicaciones anastomóticas, con un resultado mortal. No debe iniciarse la terapia al menos durante los 28 días siguientes a una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Se interrumpirá la administración de VEGZELMA en aquellos pacientes que presenten complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento, hasta que la herida haya cicatrizado completamente. Debe aplazarse la terapia 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 VEGZELMA en aquellos pacientes que desarrollen fascitis necrosante, y se debe iniciar rápidamente un tratamiento adecuado.

Hipertensión

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 VEGZELMA. No existe información del efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al inicio de la terapia. Generalmente se recomienda monitorizar la tensión arterial durante la terapia.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló satisfactoriamente utilizando el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado 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 VEGZELMA 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 bevacizumab 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 VEGZELMA. No se conoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente el SERP.

Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con bevacizumab. Existen datos que sugieren que la proteinuria de todos los grados (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCICTCAE v.3]) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda monitorizar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes y durante la terapia. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) (NCI-CTCAE v.3).

Tromboembolismo arterial

En ensayos clínicos, la incidencia de reacciones de tromboembolismo arterial, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia.

Los pacientes tratados con bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años tienen un riesgo aumentado de sufrir reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes con VEGZELMA.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales. Tromboembolismo venoso (ver sección 4.8)

Tromboembolismo venoso

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener un riesgo de sufrir reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolismo pulmonar.

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 VEGZELMA 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 $\leq$ grado 3 requieren una monitorización rigurosa (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con VEGZELMA en pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 o 4 durante la terapia con VEGZELMA (NCI-CTCAE v.3).

En base a las técnicas de imagen o a los signos y síntomas, los pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC fueron excluidos de los ensayos clínicos con bevacizumab. 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 VEGZELMA en casos de hemorragia intracraneal.

No existe información sobre el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes del inicio de la terapia con bevacizumab, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia 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 dosis completas de warfarina concomitantemente con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPMN tratados con bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente ($> 2,5$ ml de sangre roja) no deben ser tratados con bevacizumab.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con VEGZELMA, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 bevacizumab a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como por ejemplo enfermedad arterial coronaria preexistente, o ICC preexistente.

La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas, radioterapia sobre 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 sólo 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 sólo 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 infusión

Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la infusión 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 infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si apareciera una reacción, debe interrumpirse la infusión 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 bifosfonatos por vía intravenosa y en estos casos la ONM es un riesgo identificado.

Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente bevacizumab y bifosfonatos por vía intravenosa.

Los procesos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con VEGZELMA se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procesos dentales invasivos, siempre que sea posible.

Uso intravítreo

La formulación de VEGZELMA no se ha desarrollado para uso intravítreo.

Trastornos oculares

Se han notificado casos individuales y brotes de acontecimientos adversos oculares graves tras el uso intravítreo fuera de indicación de bevacizumab 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 pigmentoso de la retina, presión intraocular aumentada, hemorragia intraocular como hemorragia del vítreo o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han conllevado a 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 seguidos de la administración intravítrea de inhibidores del VEGF.

Insuficiencia ovárica/ fertilidad

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad de la mujer (ver secciones 4.6 y 4.8). Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con VEGZELMA se debe consultar con las mujeres en edad fértil las estrategias para mantener la fertilidad.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (y hasta 6 meses después del mismo).

Embarazo

No existen ensayos clínicos con datos sobre el tratamiento con bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva incluyendo malformaciones. Dado que se sabe que las inmunoglobulinas G (IgGs) atraviesan la placenta, se espera que bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves si 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. Bevacizumab está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe 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 la terapia y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de bevacizumab.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 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 máquinas

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 (ver Tabla 1 en la sección 4.8 del IPP). 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.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con CPNM.
- 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 la terapia 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 comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$); 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 por órganos y sistemas de MedDRA.

La Tabla 1 muestra reacciones adversas clasificadas por frecuencia. Se determinó que éstas tenían una relación causal con bevacizumab a través de:

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- incidencias relativas observadas entre los grupos de tratamiento del ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10% de reacciones NCICTCAE de Grado 1-5 o al menos con una diferencia del 2% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5)
- estudios de seguridad post-autorización,
- la notificación espontánea,
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios 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 acontecimientos adversos 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.

En ambas Tablas 1 y 2 se incluyen las reacciones adversas poscomercialización, 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 doxorrubicina 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

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e intoxicaciones		Sepsis, absceso ⁺⁺ , celulitis, infección, infección en el tracto urinario		Fascitis necrosante ⁺		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, leucopenia, neutropenia ⁺ , trombocitopenia	Anemia, linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacciones a la infusión ⁺⁺⁺				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, hipomagnesemia, hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ⁺ , diarrea, cefalea, disgeusia	Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ⁺⁺⁺	Encefalopatía hipertensiva ⁺	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, lagrimeo aumentado					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ⁺⁺ , taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ⁺⁺ , tromboembolismo (venoso) ⁺⁺	Tromboembolismo (arterial) ⁺⁺ , hemorragia ⁺⁺ , trombosis venosa profunda				Microangiopatía renal trombótica ⁺⁺ , aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, tóxicos y mediastínicos	Diseña, rinitis, epistaxis, tos	Hemorragia pulmonar ⁺ , hemoptisis ⁺⁺ , embolia pulmonar hipoxia distonia ⁺				Hipertensión pulmonar ⁺ , perforación del tabique nasal ⁺
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, estomatitis, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ⁺⁺ , perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fistulas recto-vaginales ⁺⁺⁺ , trastorno gastrointestinal, proctalgia				Úlcera gastrointestinal ⁺
Trastornos hepato biliares						Perforación de la vesícula biliar ⁺⁺
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ⁺⁺ , dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel	Síndrome de eritrodismetosis palmo-plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia	Fatiga ⁺⁺ , debilidad muscular, dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ⁺⁺ , osteonecrosis no mandibular ⁺⁺
Trastornos renales y urológicos	Proteinuria ⁺⁺					
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica ⁺⁺⁺	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ⁺⁺
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. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

a Para más información, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

b Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., agrupación de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

c Basado en un subestudio del NSABP C-08 con 295 pacientes.

d Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas”.

e Las Fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría de fístula GI vaginal.

f Observado sólo en población pediátrica.

Tabla 2 Reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infecciones		Sepsis, celulitis abscesos, infección, infección en el tracto urinario				Fascitis necrotizante
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, leucopenia, neutropenia*, trombocitopenia	Anemia, linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico						Hipersensibilidad, reacciones a la infusión
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación, hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica*	Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible**; encefalopatía hipertensiva
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva*, taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión**	Tromboembolismo (arterial)*, hemorragia*, tromboembolismo (venoso)*, tromboembolismo venoso profundo				Microangiopatía trombótica renal*, aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar*, hemoptisis*, embolia pulmonar, epistaxis, disnea, hipoxia				Hipertensión pulmonar*, perforación del tabique nasal
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal	Perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fístulas recto-vaginales*, trastorno gastrointestinal, estomatitis, proctitis				Perforación gastrointestinal*, úlcera gastro-intestinal*, hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas*, síndrome de eritrosideria palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fatiga*, migraja, artralgia, debilidad muscular, dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular**
Trastornos renales y urinares		Proteinuria**				
Trastornos del aparato reproductivo y de la mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica*
Trastornos congénitos, fetales y genéticos						Anomalías fetales**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Artemia, fatiga	Dolor, fatiga, inflamación de la mucosa				

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos 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

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 sólo posteriormente a la comercialización, por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado de NCI-CTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidos 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 de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (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 rectovaginales son las fístulas más frecuentes dentro de la categoría de fístula Glvaginal.

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 CPNM, hasta un 1,3% en pacientes con cáncer de mama metastásico, hasta un 2% en pacientes con CRm 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 radiación 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 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

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 control, todos ellos tenían antecedentes de radiación 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 radiado (16,7%) comparado con pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo previamente radiado (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo 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 los pacientes del grupo control habían tenido fístulas no gastrointestinales vaginales, vesicales o del tracto genital femenino.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) 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 6 primeros 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 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 la terapia 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 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).

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 los pacientes del grupo de bevacizumab frente al 0,1% del grupo 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 global NCI-CTC de la hipertensión de Grado 3 y 4 se produjo en 0,4% al 17,9% de los pacientes tratados con bevacizumab. La hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia comparado 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 bloqueadores de los canales de 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 existe una correlación entre el riesgo de hipertensión asociada al tratamiento con bevacizumab y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior

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, dolor de cabeza, 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

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

algunas secuelas neurológicas. No se conoce la seguridad de la reiniciación del tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SERP.

A través de 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 han notificado casos de proteinuria en un intervalo desde el 0,7% hasta el 54,7% de los pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió desde clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria 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. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con VEGZELMA. En la mayoría de los ensayos clínicos donde los niveles de proteínas 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 la escala 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 los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparado con hasta el 4,6% de pacientes tratados 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).

Hemorragias asociadas al tumor

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos con pacientes con 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 fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes con CPNM excluyendo 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 los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia comparado con hasta el 5% en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Las reacciones de Grado 3-5 se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia comparado con < 1% 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 cerebral 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 la escala NCICTCAE 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, ataques 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 comparado con hasta el 2,1% en los

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

grupos de quimioterapia control. Se notificó desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con hasta 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 comparado con hasta el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico para evaluar bevacizumab en combinación con 5- fluorouracilo/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% (11/100) de los pacientes comparado 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, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de acontecimientos tromboembólicos venosos osciló desde 2,8% hasta 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 3,2% hasta 15,6% en los grupos control.

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 los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0% de los pacientes tratados 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 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 fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) se notificó hasta en un 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia ICC de Grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en comparación 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

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 la terapia clínica apropiada, 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 los 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 agravamiento de la ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa sobre 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 doxorrubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/ doxorrubicina/ vincristina/ prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con RCHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente para la terapia de doxorrubicina, 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 doxorrubicina acumuladas mayores de 300 mg/m² cuando se combine con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la infusión

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que habían recibido quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos con bevacizumab es frecuente (hasta un 5% en 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 los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparados con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En el ensayo NSABP C-08, 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 $\geq$ 30 mUI/mL y un valor negativo de β -HCG para test de embarazo. Se notificaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en un 2,6% de los pacientes del grupo mFOLFOX-6 en comparación con un 39% del grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. En un 86,2% de estas mujeres evaluadas se recuperó la

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 VEGZELMA.

A través de los 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 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 y 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, ataques isquémicos transitorios e infartos de miocardio. 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 (Tromboembolismo, ver secciones 4.4 y 4.8). 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 sensorial periférica, proteinuria e hipertensión y aparecieron con una tasa de al menos un 5% superior en el grupo QT+BV para pacientes tratados con bevacizumab ≥ 65 años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab < 65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización, ICC 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) posoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioma supratentorial,

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 para sarcoma metastásico de tejidos blandos, rhabdomyosarcoma y norabdomiosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable con el observado en los adultos tratados con bevacizumab.

VEGZELMA 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.

Experiencia poscomercialización

Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación por órganos	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula (raro) (ver también sección 4.4 del IPP)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión (frecuencia no conocida) con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos (ver también sección 4.4 y Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la infusión)
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (ver sección 4.4 e Hipertensión en la sección 4.8 del IPP) Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP), (rara) (ver sección 4.4 del IPP)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib. Para más información de proteinuria ver la sección 4.4 y Proteinuria en la sección 4.8 del IPP.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Perforación del septum nasal (no conocida), hipertensión pulmonar (no conocida), disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (no conocida)
Trastornos hepato biliares	Perforación de la vesícula biliar (no conocida)
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo	Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto la exposición a bisfosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos (ver también sección 4.4 del IPP) Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (ver sección 4.8 del IPP, Población pediátrica).
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos (ver sección 4.6 del IPP)

*Si se especifica, la frecuencia se ha obtenido de los datos de los ensayos clínicos

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
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.

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.

Interacciones:

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 (MAHA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg diarios).

MAHA 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 han 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 tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del 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

Acta No. 13 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. 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, 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 supervivencia libre de progresión (SLP) y/o de la supervivencia global (SG) y con un incremento de la toxicidad, si se compara con bevacizumab más regímenes de quimioterapia solo.

Vía de administración:

Forma de administración

VEGZELMA se administra por vía intravenosa. La dosis inicial debe administrarse en infusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera infusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la infusión de 60 minutos, todas las infusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

No debe administrarse como pulso o bolo intravenoso.

No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente como se indica en la sección 4.4 del IPP.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. Las infusiones de VEGZELMA no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.6 del IPP.

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

VEGZELMA 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 VEGZELMA es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como infusión 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 mama metastásico (CMm)

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis recomendada de VEGZELMA es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas administrados como infusión intravenosa. 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

VEGZELMA se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de VEGZELMA en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de VEGZELMA es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como infusión 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

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de VEGZELMA 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 VEGZELMA cuando se utiliza en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con VEGZELMA 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 VEGZELMA es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 2 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario

Tratamiento en primera línea: VEGZELMA se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de VEGZELMA en

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de VEGZELMA es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

-Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino:

VEGZELMA se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos de tratamiento o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de VEGZELMA en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de VEGZELMA es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

-Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente a platino:

VEGZELMA se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: paclitaxel, topotecán, (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de VEGZELMA es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas como infusión intravenosa.

Cuando VEGZELMA se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de VEGZELMA es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (ver sección 5.1, ensayo clínico MO22224).

Cáncer de cérvix

VEGZELMA se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de VEGZELMA es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como infusión 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.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

El uso de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento de cánceres de colon, recto, mama, pulmón, ovario, trompa de Falopio, peritoneo, cérvix y riñón no es relevante.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión No. LM176217-LE001 Vegzelma presentación 100mg e Inserto versión No. LM177017-LE001 Vegzelma presentación 400mg, allegados mediante radicado 20231116830
- Información para prescribir Versión 1.0 allegada mediante radicado No. 20231116830

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231116830 se solicita evaluación farmacológica de medicamento competidor para el principio activo bevacizumab en presentación concentrado solución para infusión 25 mg/mL (Vegzelma®) Así mismo, solicita aprobación de inserto versión No. LM176217-LE001 Vegzelma presentación 100 mg e inserto versión No. LM177017-LE001 Vegzelma presentación 400 mg, y información para prescribir versión 1.0 allegados mediante Radicado No. 20231116830.

Bevacizumab competidor que se presenta por vía comparabilidad, como soporte presenta estudios preclínicos pertinentes para el trámite en curso.

Como soporte principal el interesado presenta el estudio NCT03676192 (CT-P16 3.1) fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado por grupos paralelos para comparar la eficacia y seguridad de CT-P16 (vegzelma®) y Avastin, aprobado por la UE, como tratamiento de primera línea para el cáncer de pulmón no microcítico no escamoso metastásico o recurrente en 689 pacientes.

En este estudio se compara la eficacia, la farmacocinética y la seguridad general de CT-P16 (15 mg/kg) y Avastin aprobado en la UE (15 mg/kg) cuando se administran conjuntamente con paclitaxel y carboplatino en pacientes con nsNSCLC metastásico o recidivante como tratamiento de primera línea en 689 pacientes distribuido 1:1.

La variable principal fue demostrar similaridad determinada mediante la ORR durante el periodo de inducción del estudio. La ORR para CT-P16 42.40% (IC 95% 37.16 - 47.64) y para Avastin 42.07 (IC 95% 36.88-47.27).

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el análisis primario, el IC del 95% para la estimación de la diferencia de riesgo (CT-P16 - Avastin aprobado por la UE) en ORR durante el Período de Estudio de Inducción se situó totalmente dentro del margen de equivalencia predefinido de -12,5 a 12,5, lo que demostró la similitud terapéutica entre CT-P16 y Avastin.

CT-P16 fue bien tolerado y el perfil de seguridad durante el periodo de estudio fue similar al de Avastin.

Por lo anterior, la sala le recuerda al interesado que debe ajustarse a las indicaciones aprobadas para el producto de referencia en Colombia.

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

3.2.2. BEKEMV® 300 mg

Expediente : 20254329
Radicado : 20231119099
Fecha : 8/05/2023
Interesado : AMGEN BIOTECNOLÓGICA S.A.S

Composición: Cada mL contiene 10 mg de Eculizumab (vial de 300 mg).

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

BEKEMV está indicado en adultos y niños para el tratamiento de:

- Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones.
- Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a eculizumab o a alguno de los excipientes.

BEKEMV está contraindicado en bebés y niños menores de 2 años, ya que pueden presentar intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no diagnosticada. Por lo tanto, los medicamentos que contienen sorbitol/fructosa administrados por vía intravenosa pueden poner en peligro la vida y están contraindicados en esta población (ver sección 4.4).

El tratamiento con BEKEMV no debe ser iniciado en pacientes: con infección por Neisseria meningitidis no resuelta; que en la actualidad no estén vacunados contra Neisseria meningitidis a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Precauciones y advertencias:

No se prevé que BEKEMV afecte al componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

Infección meningocócica

Debido a su mecanismo de acción, el uso de BEKEMV aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para disminuir el riesgo de infección, debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de la administración de BEKEMV, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con BEKEMV sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica.

Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con BEKEMV antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica tetravalente deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles, para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes. Los pacientes se deben vacunar de acuerdo con las directrices médicas nacionales vigentes sobre vacunación.

La vacunación puede activar el complemento. Como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluidos HPN y SHUa, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN) y MAT (SHUa). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves o mortales de infección meningocócica en pacientes tratados con eculizumab. La sepsis se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con eculizumab (ver sección 4.8).

Todos los pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier signo precoz de infección meningocócica; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se administrarán antibióticos adecuados en caso necesario. Debe informarse a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y sobre la necesidad de buscar atención médica inmediata. Los médicos deben explicar al paciente los riesgos y beneficios del tratamiento con BEKEMV y deben facilitarle un manual con información para el paciente y la tarjeta de seguridad para el paciente.

Otras infecciones sistémicas

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con BEKEMV debe administrarse con precaución a pacientes con infecciones sistémicas activas. Los pacientes podrían incrementar su susceptibilidad a infecciones, especialmente a *Neisseria* y a bacterias encapsuladas. Se han notificado casos de infecciones graves con especies de *Neisseria* (diferentes de *Neisseria meningitidis*), incluidas las infecciones gonocócicas diseminadas.

Se debe proporcionar a los pacientes la información del prospecto para que conozcan mejor las posibles infecciones graves y los signos y síntomas pertinentes. Los médicos informarán a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea.

Reacciones asociadas a la infusión

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración de BEKEMV puede causar reacciones asociadas a la infusión o inmunogenicidad, con el riesgo consiguiente de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia). Ningún paciente con HPN o SHUa experimentó una reacción debida a la infusión que obligara a interrumpir la administración de eculizumab. En todos los casos de pacientes que presenten una reacción grave debida a la infusión debe interrumpirse la administración de BEKEMV, y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Inmunogenicidad

En los diferentes ensayos clínicos se han detectado, de forma infrecuente, respuestas de anticuerpos en pacientes tratados con eculizumab. En los ensayos de HPN controlados con placebo se han notificado pocas respuestas de anticuerpos, siendo esa frecuencia similar con eculizumab (3,4%) y con placebo (4,8%).

En pacientes con SHUa tratados con eculizumab, se han detectado anticuerpos a eculizumab en 3/100 (3%) mediante un ensayo de puente por electroquimioluminiscencia (ECL). 1/100 (1%) pacientes con SHUa han tenido niveles bajos positivos para anticuerpos neutralizantes.

En el estudio 20150168 en pacientes con HPN, utilizando un inmunoensayo, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la inmunogenicidad entre los grupos de tratamiento con BEKEMV y eculizumab. En general a través de los EOS (End-of-Study, por sus siglas en inglés), todos los sujetos (100%) tuvieron al menos 1 resultado de anticuerpos antifármaco (ADA) en estudio. Ninguno de los sujetos de ninguno de los grupos de tratamiento dio positivo en ADA vinculantes preexistentes ni en ADA neutralizantes al inicio del estudio. De los sujetos con un resultado posterior al inicio a través de EOS, 2 (9,1%) sujetos en el grupo de tratamiento eculizumab/BEKEMV dieron positivo para ADA vinculantes (1 en el punto temporal de la semana 55 y 1 en el punto temporal de la semana 77).

En ambos sujetos, la positividad de los ADA de unión se observó tras el cambio de tratamiento a BEKEMV. Los resultados fueron transitorios (es decir, negativos en el último momento de la prueba) en ambos sujetos. Ninguno de los sujetos experimentó acontecimientos adversos graves relacionados con los ADA transitorios. De los sujetos con un resultado posterior al inicio a través de EOS, ningún sujeto en ninguno de los grupos de tratamiento dio positivo para ADA neutralizantes o ADA potenciados por el tratamiento. Se desconoce la importancia clínica de estas respuestas de anticuerpos anti-producto frente a BEKEMV.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y especificidad del método de ensayo y pueden verse influidos por varios factores, como la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra BEKEMV con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede inducir a error.

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. Las diferencias en la metodología de ensayo para medir la inmunogenicidad impiden la comparación directa de los índices de inmunogenicidad entre BEKEMV y Soliris u otros biológicos en diferentes estudios. En 20150168, la actividad de unión de anticuerpos antifármaco (ADA) se determinó mediante un inmunoensayo de puente basado en ECL para detectar anticuerpos capaces de unirse a BEKEMV, y la actividad neutralizante de ADA se determinó mediante un ensayo de unión a diana no celular.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vacunación

Se recomienda que, antes de empezar el tratamiento con BEKEMV, los pacientes con HPN y SHUa, se vacunen inicialmente de acuerdo con las recomendaciones vigentes sobre vacunación. Además, debe vacunarse a todos los pacientes frente a infecciones meningocócicas al menos 2 semanas antes de la administración de BEKEMV a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con BEKEMV sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que inicien el tratamiento con BEKEMV antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna antimeningocócica tetravalente deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes (ver infección meningocócica).

Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra *Haemophilus influenzae* e infecciones neumocócicas y seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunaciones para cada grupo de edad.

La vacunación puede activar el complemento y, como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN y SHUa, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN) o MAT (SHUa). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Tratamiento anticoagulante

El tratamiento con BEKEMV no debería alterar el tratamiento con anticoagulantes.

Tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa

Monitorización de pruebas de laboratorio en HPN

Los pacientes con HPN deben monitorizarse para detectar la presencia de signos y síntomas de hemólisis intravascular. Estos controles deben incluir la medición de la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH). En los pacientes con HPN que reciban BEKEMV, además de realizar el control de la hemólisis intravascular por medición de los niveles de LDH, puede ser necesario realizar un ajuste de dosis dentro de la pauta recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Monitorización de pruebas de laboratorio en SHUa

Los pacientes con SHUa que reciben BEKEMV deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo recuento de plaquetas, niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y creatinina sérica. Puede ser necesario ajustar la dosis recomendada dentro de la pauta posológica recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Interrupción del tratamiento en la HPN

Se controlará estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan el tratamiento con BEKEMV para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave. La hemólisis

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

grave se detecta mediante una concentración sérica de LDH superior a la concentración basal previa al tratamiento, junto con cualquiera de las condiciones siguientes: una disminución absoluta del tamaño de la clona HPN superior al 25% (en ausencia de dilución debida a transfusión) en el plazo de una semana o inferior; niveles de hemoglobina 4 g/dl en el plazo de una semana o inferior; angina de pecho; cambio del estado mental; un aumento de la concentración sérica de creatinina del 50%; o trombosis. Debe controlarse a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con BEKEMV durante un mínimo de 8 semanas para detectar una posible hemólisis grave y otras reacciones.

Si tras la interrupción de BEKEMV se produce una hemólisis grave, deben considerarse los procedimientos/ tratamientos siguientes: transfusión sanguínea (concentrado de hematíes), o exanguinotransfusión si los eritrocitos HPN son >50% de los eritrocitos totales por medición en citometría de flujo; anticoagulación; corticoesteroides; o reinstauración del tratamiento con BEKEMV. En los ensayos clínicos en HPN, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con eculizumab. No se observó en ellos hemólisis grave.

Interrupción del tratamiento en el SHUa

Se han observado en algunos pacientes complicaciones por microangiopatía trombótica (MAT) a las 4 semanas y hasta la semana 127 tras la interrupción del tratamiento con eculizumab. La interrupción del tratamiento solo se debe considerar si está justificada médicamente.

En estudios clínicos de SHUa, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con eculizumab con una mediana de periodo de seguimiento de 24 semanas. Se observaron quince complicaciones por microangiopatías trombóticas (MAT) graves en 12 pacientes tras la interrupción del tratamiento y ocurrieron 2 complicaciones MAT graves en 2 pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de eculizumab fuera del régimen de dosificación autorizado (ver sección 4.2). Las complicaciones por MAT graves ocurrieron en pacientes independientemente de si tenían una mutación genética identificada, polimorfismo de alto riesgo o auto-anticuerpos. En estos pacientes ocurrieron complicaciones graves adicionales que incluyeron grave empeoramiento de la función renal, hospitalización relacionada con la enfermedad y progresión a insuficiencia renal terminal requiriendo diálisis. A pesar del reinicio con eculizumab tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal.

Si los pacientes con SHUa suspenden el tratamiento con BEKEMV deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de complicaciones graves por microangiopatía trombótica. Tras la interrupción de BEKEMV, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir complicaciones graves por microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa.

Tras la interrupción del tratamiento, pueden ser identificadas graves complicaciones por microangiopatía trombótica (i) cualquiera de los 2 siguientes signos o bien por la medida repetida de uno de los dos: una disminución en el recuento plaquetario de 25% o más en comparación con la línea basal o con el pico del recuento plaquetario durante el tratamiento con BEKEMV; un aumento de la creatinina sérica de 25% o más en comparación con el valor basal o con el punto más bajo durante el tratamiento con BEKEMV, o bien, un aumento de la LDH sérica de 25% o más en comparación con el valor inicial o punto más bajo durante el tratamiento con BEKEMV, o

(ii) por uno de los siguientes signos: un cambio en el estado mental o convulsiones, angina o disnea, o trombosis.

Si se produjesen complicaciones graves por microangiopatía trombótica después de la interrupción de BEKEMV, debe considerarse reanudar el tratamiento con BEKEMV, tratamiento de soporte con intercambio plasmático o infusión de plasma, o medidas de apoyo órgano-específicas, incluido el apoyo con diálisis renal, apoyo respiratorio con ventilación mecánica o la anticoagulación.

Materiales educativos

Todo médico que tenga intención de prescribir BEKEMV debe asegurarse que está familiarizado con la guía para médicos para prescribir. El médico debe comentar con el paciente los beneficios y los riesgos de la terapia con BEKEMV y proveerle de un manual de información al paciente y de una tarjeta de seguridad.

Los pacientes deben ser instruidos de manera que, en caso de desarrollar fiebre, cefalea acompañada de fiebre y/o rigidez en el cuello o sensibilidad a la luz, deben buscar inmediatamente atención médica ya que estos signos pueden ser indicativos de infección meningocócica.

Excipientes

La formulación de BEKEMV contiene 50 mg de sorbitol (E420) en cada mL. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario. Antes de la administración de este medicamento debe realizarse un historial detallado de cada paciente con respecto a los síntomas de IHF.

BEKEMV contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se obtuvieron datos de seguridad complementarios de 31 estudios clínicos completados que incluyeron 1.503 pacientes expuestos a eculizumab en poblaciones con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN, SHUa, MGg (Miastenia gravis generalizada) refractaria y TENMO (Trastorno del espectro de neuromielitis óptica). La reacción adversa más frecuente fue cefalea (tuvo lugar principalmente en la fase de inicio de la administración) y la reacción adversa más grave fue la sepsis meningocócica.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas observadas en la notificación espontánea y en los ensayos clínicos completados de eculizumab, incluidos estudios en HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO. Se enumeran, siguiendo la clasificación por órganos y sistemas y el término preferente, las reacciones adversas con eculizumab notificadas como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan por orden decreciente de gravedad.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de eculizumab, que incluyen pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO, y procedentes de la experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Infecciones e infestaciones		Neumonía, infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal	Infección del meningocócica ^b , sepsis, shock séptico, peritonitis, infección del tracto respiratorio inferior, infección fúngica, infección vírica, absceso ^b , celulitis, gripe, infección gastrointestinal, cistitis, infección, sinusitis	Infección por <i>Aspergillus</i> ^c , Artritis bacteriana ^c , infección del tracto genitourinario, infección por <i>Haemophilus influenzae</i> , impétigo, gingivitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)				Melanoma maligno, síndrome mielodisplásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, anemia	Trombocitopenia, linfopenia	Hemólisis*, factor de coagulación anormal, aglutinación de eritrocitos, coagulopatía
Trastornos del Sistema inmunológico			Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos				Enfermedad de Graves-Basedow
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión, ansiedad, cambios de humor	Sueños anormales, alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, disgeusia	Parestesia, temblor	Síncope

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos, vértigo	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipertensión maligna, hipotensión, sofocos, trastorno venoso	Hematoma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, dolor bucofaringeo	Disnea, epistaxis, irritación de la garganta, congestión nasal, rinorrea	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal	Estreñimiento, dispepsia, distensión abdominal	Reflujo gastroesofágico, dolor gingival
Trastornos hepatobiliares				Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, prurito, alopecia	Urticaria, eritema, petequias, hiperhidrosis, sequedad de la piel	Dermatitis, despigmentación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, dolor muscular	Calambres musculares, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en el cuello, hinchazón de las articulaciones, dolor de las extremidades	Trismus
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal, disuria, hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Erección espontánea	Trastornos menstruales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Pirexia, fatiga, enfermedad pseudogripal	Edema, molestias torácicas, astenia, dolor torácico, dolor en el lugar de la perfusión, escalofríos	Extravasación, parestesia en el lugar de la perfusión, sensación de calor
Exploraciones complementarias			Incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la gamma-glutamilttransferasa, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina	Test de Coombs positivo ^a
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Reacciones relacionadas con la perfusión	

Estudios incluidos: asma (C07-002), SHUa (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiositis (C99-006), MGg (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302), trastorno del espectro

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de neuromielitis óptica (TENMO) (ECU-NMO-301), glomerulonefritis membranosa idiopática (GNMI) (C99-004, E99-004), HPN(C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis (C99-007), artritis reumatoide (AR) (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99- 001), SHU por E. coli productora de la toxina tipo Shiga (STEC-SHU) (C11-001), lupus eritematoso sistémico (LES) (C97-002). MedDRA versión 21.0.

*Ver párrafo “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

a Absceso incluye el siguiente grupo de términos preferentes (PT): absceso en extremidad, absceso colónico, absceso renal, absceso subcutáneo, absceso dental, absceso hepatoesplénico, absceso perirrectal, absceso rectal.

b Infección meningocócica incluye el siguiente grupo de PT: infección meningocócica, sepsis meningocócica, meningitis meningocócica, infección por Neisseria.

c Reacciones adversas al medicamento (RAM) identificadas en los informes poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En todos los ensayos clínicos, la reacción adversa más grave fue la sepsis meningocócica que se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con ecilizumab (ver sección 4.4). Se han notificado otros casos de especies de Neisseria, incluida la sepsis por Neisseria gonorrhoeae, Neisseria sicca/subflava y Neisseria spp sin especificar.

Se detectaron anticuerpos a ecilizumab en un 2% de los pacientes con HPN utilizando un ensayo ELISA, y en un 3% de los pacientes con SHUa y un 2% de los pacientes con TENMO utilizando un ensayo de puente por ECL. En los estudios controlados con placebo de MGg refractaria no se observaron anticuerpos frente al medicamento. Como ocurre con todas las proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad.

En los ensayos clínicos de HPN, los casos de hemólisis han sido notificados en el contexto de olvido o retraso de la administración de la dosis de ecilizumab (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos de SHUa, los casos de complicaciones por microangiopatía trombótica han sido notificados en el contexto de la omisión o retraso de la dosis de ecilizumab (ver sección 4.4).

Población pediátrica

En pacientes pediátricos y adolescentes con HPN (de 11 a menores de 18 años de edad) incluidos en el estudio M07-005 de población pediátrica con HPN, el perfil de seguridad fue similar al perfil observado en la población de pacientes adultos con HPN. La reacción adversa reportada más frecuente en la población pediátrica fue dolor de cabeza.

En pacientes pediátricos con SHUa (de 2 meses a menores de 18 años de edad) incluidos en los estudios C08-002, C08-003, C09-001r y C10-003, el perfil de seguridad resultó similar al observado en pacientes adultos con SHUa. El perfil de seguridad en los diferentes subgrupos de edad pediátrica resultó similar.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha estudiado eculizumab en pacientes pediátricos con MGg refractaria o con TENMO.

Población de edad avanzada

No se notificaron diferencias globales de seguridad entre los pacientes con MGg refractaria de edad avanzada (≥ 65 años) y los más jóvenes (< 65 años).

Pacientes con otras enfermedades

Datos de seguridad obtenidos de otros ensayos clínicos

Se han obtenido datos de seguridad suplementarios de 12 estudios clínicos completados en los que 934 pacientes con otras enfermedades distintas de la HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO fueron expuestos a eculizumab. Un paciente no vacunado al que se diagnosticó glomerulonefropatía membranosa idiopática desarrolló meningitis meningocócica. Las reacciones adversas notificadas en pacientes con enfermedades distintas de la HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO fueron similares a las que se notificaron en pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO (ver Tabla 1 arriba). No han aparecido reacciones adversas específicas de estos estudios clínicos.

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:

No se han realizado estudios de interacciones. Dado el posible efecto inhibitor de eculizumab sobre la citotoxicidad dependiente de complemento de rituximab, eculizumab puede reducir los efectos farmacodinámicos esperados de rituximab.

El tratamiento crónico con inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) puede interferir con el mecanismo de reciclaje endosomal del receptor Fc neonatal (FcRn) de los anticuerpos monoclonales tales como eculizumab y, por tanto, reducir las concentraciones séricas de eculizumab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

BEKEMV debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos, renales, neuromusculares o neuroinflamatorios.

Se puede considerar la administración de la infusión en el domicilio en aquellos pacientes que hayan tolerado bien las infusiones en el hospital. La decisión de que un paciente reciba las infusiones en su domicilio se debe tomar después de la evaluación y recomendación del médico a cargo. Las infusiones en el domicilio deben ser administradas por un profesional sanitario calificado.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Posología

Pacientes adultos:

En hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN):

La pauta posológica en la HPN para pacientes adultos (>18 años) comprende una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán semanalmente 600 mg de BEKEMV mediante una infusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración (35 minutos $\pm$ 10 minutos).
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana, se administrarán 900 mg de BEKEMV mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos $\pm$ 10 minutos), seguida de una administración de 900 mg de BEKEMV mediante infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos $\pm$ 10 minutos) cada 14 $\pm$ 2 días.

En síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa):

La pauta posológica en el SHUa para pacientes adultos (>18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán 900 mg de BEKEMV mediante una infusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración (35 minutos $\pm$ 10 minutos).
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana se administrarán 1200 mg de BEKEMV mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos $\pm$ 10 minutos), seguida de una administración de 1200 mg de BEKEMV mediante infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos $\pm$ 10 minutos) cada 14 $\pm$ 2 días.

Pacientes pediátricos con HPN y SHUa:

Los pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal >40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos, respectivamente.

BEKEMV está contraindicado en niños menores de 2 años de edad (ver sección 4.3).

En pacientes pediátricos con HPN y SHUa mayores de 2 años y con un peso corporal inferior a 40 kg, la pauta posológica de BEKEMV consiste en:

Peso corporal del paciente	Fase inicial	Fase de mantenimiento
30-<40 kg	600 mg semanales $\times$ 2	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20-<30 kg	600 mg semanales $\times$ 2	600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada 2 semanas
10-<20 kg	600 mg semanales $\times$ 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5-<10 kg	300 mg semanales $\times$ 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

Eculizumab no ha sido estudiado en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg. La pauta posológica de eculizumab en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg se basa en la pauta posológica utilizada en pacientes con SHUa con peso inferior a 40 kg.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para pacientes adultos con SHUa y para pacientes pediátricos con SHUa se requiere una dosis adicional de BEKEMV en caso de tratamiento concomitante con PF/RP/PPF (plasmaféresis o recambio plasmático, o infusión de plasma fresco congelado):

Tipo de intervención plasmática	Última dosis de BEKEMV	Dosis adicional de BEKEMV por cada intervención PF/RP/PPF	Pauta de la dosis adicional de BEKEMV
Plasmaféresis o recambio plasmático	300 mg	300 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	Dentro de los 60 minutos después de cada plasmaféresis o intercambio plasmático
	≥600 mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	
Infusión de plasma fresco congelado	≥300 mg	300 mg por cada infusión o unidad de plasma fresco	60 minutos antes de cada infusión o unidad de plasma fresco

Monitorización del tratamiento

Los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT) (ver sección 4.4. Controles de laboratorio en SHUa).

Se recomienda el tratamiento con BEKEMV de por vida, a menos que la interrupción de BEKEMV esté clínicamente indicada (ver sección 4.4).

Poblaciones Especiales:

Población de edad avanzada

BEKEMV puede administrarse a pacientes mayores de 65 años. No hay indicios que sugieran la adopción de precauciones especiales en personas ancianas, si bien la experiencia con eculizumab en esta población de pacientes es todavía escasa.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de BEKEMV en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración

No administrar mediante inyección intravenosa directa en la vía ni mediante inyección en bolo. BEKEMV solo debe administrarse mediante infusión intravenosa según se describe a continuación.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.5.

La solución diluida de BEKEMV se administrará mediante infusión intravenosa durante 25- 45 minutos (35 minutos ± 10 minutos) en adultos y durante 1-4 horas en pacientes pediátricos

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

menores de 18 años de edad mediante goteo por gravedad, una bomba de tipo jeringa o una bomba de infusión. No es necesario proteger de la luz la solución diluida de BEKEMV durante la administración al paciente.

Los pacientes deben permanecer en observación durante una hora después de la infusión. Si se produce un acontecimiento adverso durante la administración de BEKEMV, se interrumpirá la infusión o se reducirá la velocidad, según el criterio del médico. Si se reduce la velocidad, la duración total de la infusión no podrá superar las dos horas en adultos y cuatro horas en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Existen datos limitados de seguridad que apoyen la infusión en el domicilio, se recomiendan precauciones adicionales para la infusión en el domicilio como la disponibilidad de tratamiento de emergencia para las reacciones asociadas a la infusión o anafilaxia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1, marzo de 2023, allegado mediante radicado 20231119099
- Información para prescribir Versión 1, marzo de 2023 allegada mediante radicado No. 20231119099

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de registro sanitario bajo la ruta de estudio unificada en el marco del Decreto 1782 de 2014 y Decreto 2106 de 2019, y aprobación de información de inserto/IPP versión 1 de marzo de 2023, para el medicamento biosimilar Bekemv® 300 mg, principio activo eculizumab, en las indicaciones: *“Bekemv está indicado en adultos y niños para el tratamiento de: - Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones. - Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)”*.

Como soporte allega ejercicio de comparabilidad versus el producto de referencia en Colombia, el cual incluye pruebas analíticas, preclínicas y clínicas, incluyendo inmunogenicidad.

Como soporte clínico principal de eficacia y seguridad allega dos estudios fundamentales:

Estudio 20150164: Estudio fase I, aleatorizado, doble ciego, de dosis única, de tres brazos y de grupos paralelos cuyo objetivo fue determinar la similitud farmacocinética de ABP 959 (Bekemv®) con Eculizumab (Soliris®) autorizado en Estados Unidos (FDA) y Eculizumab (Soliris®) autorizado en la Unión Europea (EMA) en sujetos varones adultos

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sanos. El estudio fue realizado entre el 10/05/2016 al 26/03/2017 y la fecha del reporte final es 12/10/2021.

En el estudio 20150164, 217 sujetos recibieron una infusión IV única de 300 mg (concentración final de la mezcla de 5 mg/mL) de ABP 959, eculizumab autorizado por la FDA o por la EMA el Día 1 durante una infusión de 35 ± 5 minutos; 207 sujetos completaron el estudio.

Los parámetros farmacocinéticos (PK) fueron: El AUCinf para ABP 959 fue de 18996,3 h.mcg/mL, 19777,5 para eculizumab autorizado por FDA y 18922,1 para eculizumab autorizado por EMA. La Cmax para ABP 959 fue de 86,11 mcg/mL, 90,73 para eculizumab autorizado por FDA y 85,85 para eculizumab autorizado por EMA. El AUC last para ABP 959 fue de 18760,1 h.mcg/mL, 19522,9 para eculizumab autorizado por FDA y 18768,2 para eculizumab autorizado por EMA. El tmax para ABP 959 fue de 0,60 h, 0,62 para eculizumab autorizado por FDA y 0,58 para eculizumab autorizado por EMA.

En la comparación de ABP 959 con eculizumab autorizado por la FDA y por la EMA, los intervalos de confianza (IC) del 90% de los cocientes de las medias geométricas (GM) se encontraron dentro de los criterios de bioequivalencia de 0,80 a 1,25 tanto para el parámetro PK primario (AUCinf) como para los parámetros PK secundarios (AUClast y Cmax), lo que confirmó la similitud PK entre ABP 959, el eculizumab autorizado por la FDA y por la EMA. Asimismo, el perfil de seguridad para ABP 959 fue comparable y consistente con el perfil de seguridad conocido para el producto de referencia eculizumab (Soliris®).

Estudio 20150168 (NCT03818607) de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, cruzado de 2 periodos, que evaluó la eficacia, seguridad, PK e inmunogenicidad de ABP 959 comparado con eculizumab en sujetos adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). El estudio fue realizado entre el 22/01/2019 y el 12/07/2022 y la fecha del reporte final es 20/09/2022.

Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir cada producto en investigación (ABP 959 y eculizumab) en 1 de 2 secuencias de tratamiento. Los tratamientos se administraron durante 2 periodos. El período 1 duró 52 semanas, el período 2 comenzó en la semana 53 con un cruce de tratamientos y duró 26 semanas. Los sujetos recibieron ABP 959 o eculizumab 900 mg administrados por vía intravenosa (IV) cada 14 ± 2 días durante 52 semanas en el período 1, seguido de eculizumab 900 mg o ABP 959 administrado por vía IV cada 14 ± 2 días durante 26 semanas en el período 2 (denominado grupo de tratamiento ABP 959/eculizumab o eculizumab/ABP 959).

El criterio de valoración primario de eficacia para la comparación paralela fue la hemólisis, medida por la lactato deshidrogenasa (LDH) en la semana 27, así como medida por el área bajo la curva de efecto (AUEC) ajustada en el tiempo de la LDH desde la semana 13 hasta la semana 27, desde la semana 39 hasta la semana 53, y desde la semana 65 hasta la semana 79.

42 sujetos fueron aleatorizados inicialmente, 39 (92,9%) completaron el estudio y 3 (7,1%) lo abandonaron (1 retiró su consentimiento, 1 del grupo de tratamiento ABP 959/eculizumab por acontecimiento adverso y 1 del grupo de tratamiento eculizumab/ABP 959 por necesidades personales).

En la semana 27, la media geométrica de los mínimos cuadrados de la LDH (IC del 95%) fue de 205,69 U/L (191,23 - 221,24) para el grupo de tratamiento con ABP 959 y de 193,53 U/L (180,80 - 207,17) para el grupo de tratamiento con eculizumab. El cociente de la media geométrica de mínimos cuadrados de LDH en la semana 27 (ABP 959/eculizumab) fue de

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1,0628, con un IC superior unilateral del 97,5% de 1,1576 y un IC del 95% de 0,9758 - 1,1576. El IC superior unilateral del 97,5% estaba contenido dentro del margen NI de 2,873, estableciendo la similitud en la eficacia clínica entre ABP 959 y eculizumab en la comparación paralela.

La estimación puntual de medias geométricas (GMR) del AUEC ajustado en el tiempo (ABP 959 frente a eculizumab) fue de 0,9812 con un IC del 90% de 2 colas de 0,9403 - 1,0239. El IC del 90% estaba contenido dentro de un margen de similitud de 0,77 - 1,30, estableciendo la similitud en la eficacia clínica entre ABP 959 y eculizumab.

Asimismo, el perfil de seguridad entre ABP 959 y eculizumab fue similar, no se identificaron nuevos problemas de seguridad. Además, el perfil de inmunogenicidad fue similar entre los 2 grupos de tratamiento.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) versión 1 se solicita: Allegar los formularios de seguimiento propuestos en idioma español.

3.2.3. BEVASTIM - BEVACIZUMAB 25 MG/ML

Expediente : 20255030
Radicado : 20231128590
Fecha : 16/05/2023
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición: Cada ml de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRM)

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.

Bevacizumab agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

Bevacizumab, 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.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRM)

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cáncer cervicouterino

Bevacizumab 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:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto;
- Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Bevacizumab está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).

Precauciones y advertencias:

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Los pacientes tratados con Bevacizumab pueden tener un riesgo elevado de perforación gastrointestinal y de perforación de la vesícula biliar. El tratamiento con Bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben Bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas enterovaginales).

Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes tratados con Bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de Bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de Bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Bevacizumab.

Hemorragia

En los pacientes tratados con Bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de Bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con Bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC) no tratadas, por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de Bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de Bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, en pacientes con coagulopatía adquirida o en pacientes que antes de iniciar la administración de Bevacizumab reciben dosis plenas de anticoagulantes para el tratamiento de la tromboembolia, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufrieron una trombosis venosa durante el tratamiento con Bevacizumab tuvieran mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior a dosis plenas de warfarina y Bevacizumab simultáneamente.

Infecciones oculares graves tras el uso intravítreo no aprobado

Se han descrito casos aislados y grupos de eventos adversos oculares graves (endoftalmitis infecciosa y otras afecciones inflamatorias del ojo) tras el uso intravítreo no aprobado de Bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con Bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con antecedentes recientes de hemorragia pulmonar/hemoptisis ($> 1/2$ cucharilla de sangre roja) no deben recibir Bevacizumab.

Hipertensión

Entre los pacientes tratados con Bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Bevacizumab. No hay datos sobre el efecto de Bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Bevacizumab.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo convencional ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con Bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PFSR)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Bevacizumab signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PFSR), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas, entre

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética nuclear (RMN).

En pacientes con PFSR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de Bevacizumab. Se desconocen el perfil de seguridad de reiniciar la administración de Bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SEPR.

Tromboembolia arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales - incluidos accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio fue superior en los pacientes tratados con Bevacizumab y quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con Bevacizumab y quimioterapia que tengan más de 65 años, diabetes o antecedentes de tromboembolia arterial corren un riesgo elevado de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Bevacizumab. El tratamiento de tales pacientes con Bevacizumab exige precaución.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con Bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir eventos de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben Bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener un riesgo elevado de sufrir eventos tromboembólicos venosos.

Se suspenderá la administración de Bevacizumab en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar.

Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con eventos tromboembólicos de grado ≤ 3

Insuficiencia cardíaca congestiva

En estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas fueron desde disminución asintomática de la fracción de eyección ventricular izquierda hasta ICC sintomática con necesidad de tratamiento u hospitalización.

La administración de Bevacizumab a pacientes con una cardiopatología clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente o ICC preexistente, exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC. En los pacientes del estudio AVF3694g

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente, no se elevó la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo de antraciclina más bevacizumab en comparación con los pacientes que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, los eventos de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos casos mortales) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos más Bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola.

Cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. Se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de las heridas con desenlace mortal. El tratamiento con Bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con Bevacizumab, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada. En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Proteinuria

En los ensayos clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó hasta en el 1,4 % de los pacientes tratados con Bevacizumab. En caso de síndrome nefrótico, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe suspender la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No está justificada la premedicación sistemática.

Insuficiencia ovárica / Fecundidad

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento de mujeres con capacidad de procrear con Bevacizumab se deben analizar con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con Bevacizumab, predominantemente en combinación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de más de 5.500 pacientes participantes en ensayos clínicos. En el apartado 2.6.2. Experiencia poscomercialización se brinda información sobre la experiencia desde la comercialización.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Perforación gastrointestinal
- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar y la hemoptisis, más frecuente en los pacientes con CPNM
- Tromboembolia arterial

Los análisis de los datos de seguridad clínica apuntan a que la hipertensión arterial y la proteinuria en el tratamiento con Bevacizumab probablemente dependen de la dosis. Considerando todos los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Bevacizumab fueron hipertensión arterial, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínico.

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas al uso de Bevacizumab en combinación con diversos regímenes quimioterapéuticos en múltiples indicaciones, según la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC).

La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Estas reacciones se produjeron con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 3-5 según los criterios terminológicos comunes [CTC] para eventos adversos del National Cancer Institute [NCI]) o con una diferencia $\geq 10\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 1-5 según los criterios NCI-CTC) en al menos uno de los ensayos clínicos principales.

Las reacciones adversas se han incluido en la categoría adecuada de la siguiente tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de

gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales con la quimioterapia, aunque Bevacizumab puede empeorarlas cuando se administra junto con antineoplásicos.

Entre dichas reacciones adversas se encuentran las siguientes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con la doxorubicina liposómica pegilada o la capecitabina; neuropatía sensitiva periférica con el paclitaxel o el oxaliplatino, y trastornos ungueales o alopecia con el paclitaxel, y paroniquia con el erlotinib.

Tabla 1. Reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes

Clase de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC)	Reacciones de grado 3-5 según las CTC del NCI (diferencia ≥2 % entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)		Reacciones de todos los grados (diferencia ≥10 % entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)
	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones		Sepsis Absceso Celulitis Infección	Paroniquia
Trastornos de los sistemas hematíco o linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Linfopenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación Hiponatremia	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea Diarrea
Trastornos oculares			Trastorno ocular Lagrimeo aumentado
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolia (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolia pulmonar Diarrea Hipoxia Epistaxis	Diarrea Epistaxis Rinitis Fos
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal	Perforación intestinal Ileo Obstrucción intestinal Flebitis recto vaginal** Trastorno gastrointestinal Estomatitis Proctalgia	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea
Trastornos endocrinos			Insuficiencia ovárica**

Acta No. 13 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		Síndrome de entodistosis palmoplantar	Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		Debilidad muscular Migraña Artralgias Dolor de espalda	Artralgia
Trastornos del aparato urinario		Proteinuria Infección urinaria	Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Asenia Fatiga	Dolor Letargia Inflamación de las membranas	Plexía Asenia Dolor Inflamación de las mucosas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico	
Exploraciones complementarias			Disminución del peso

* Según los resultados de un subestudio del ensayo AVF3077s (NSABP C-08) en 295 pacientes

** Las fistulas rectovaginales son las fistulas más frecuentes de la categoría de las fistulas entero-vaginales.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En los pacientes tratados con Bevacizumab se han observado las siguientes reacciones adversas, notificadas de acuerdo con los criterios NCI-CTC (Instituto Nacional del Cáncer de Canadá):

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Se ha asociado Bevacizumab con casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se ha notificado perforación gastrointestinal con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma de mama metastásico o CPNM no escamoso, hasta el 2% en pacientes con carcinoma de células renales metastásico o con cáncer de ovario en tratamiento de primera línea y hasta el 2,7% (fístula y absceso gastrointestinal inclusive) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. Casos de perforación gastrointestinal también se han observado en pacientes con glioblastoma en recidiva.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), las perforaciones gastrointestinales (de todos los grados), se notificaron en el 3,2% de las pacientes; en todos estos casos, las pacientes tenían antecedentes de radioterapia pélvica.

La presentación de estos eventos adversos difería en el tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace letal.

En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a quimioterapia. Una relación causal entre el proceso inflamatorio intraabdominal o la perforación gástrica y Bevacizumab no se ha establecido.

Se notificaron casos con desenlace mortal en un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2 – 1% de todos los pacientes tratados con Bevacizumab.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En los ensayos clínicos de Bevacizumab, se notificaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de ovario metastásicos, pero también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

En un ensayo de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales fue del 8,3% en las pacientes tratadas con Bevacizumab y del 0,9% en las pacientes de referencia; todas ellas tenían antecedentes de radioterapia pélvica. Las pacientes que presenten fístulas gastrointestinales-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y precisar de intervenciones quirúrgicas y de ostomías de descarga.

Fístulas no gastrointestinales

El uso de Bevacizumab se ha asociado a casos graves de fístulas, en ocasiones con un desenlace mortal.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (GOG-240), el 1,8% de las pacientes tratadas con Bevacizumab y el 1,4% de las pacientes de referencia presentaron fístulas no gastrointestinales, vaginales, vesicales o del aparato genital femenino.

En casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) se han descrito otros tipos de fístulas en zonas corporales distintas al tubo gastrointestinal (por ejemplo: fístulas broncopleurales o biliares) en diversas indicaciones. También se han notificado casos de fístulas en la experiencia desde la comercialización de Bevacizumab. Estos eventos tuvieron lugar entre 1 semana y más de 1 año después de iniciar el tratamiento con Bevacizumab; la mayoría de ellos se presentaron en los 6 primeros meses de tratamiento.

Hemorragia

En ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3–5 según los criterios NCICTC fue del 0,4–6,9% en los pacientes tratados con Bevacizumab frente al 0 – 4,5% en los del grupo de control con quimioterapia. Los eventos hemorrágicos observados en los estudios clínicos con Bevacizumab consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor (v. más abajo) y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo: epistaxis).

- Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva primordialmente en los estudios realizados en pacientes con CPNM. Entre los posibles factores de riesgo se encuentran los siguientes: características histopatológicas de carcinoma escamoso, tratamiento con antirreumáticos o antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Bevacizumab, antecedentes de aterosclerosis, tumor en el sistema nervioso central y cavitación tumoral antes del tratamiento o durante el mismo.

Las únicas variables que presentaban una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia eran el tratamiento con Bevacizumab y la citología escamosa. De los estudios subsiguientes se excluyó a los pacientes con CPNM con características histopatológicas conocidas de carcinoma escamoso o con características histopatológicas mixtas con predominio

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

del carcinoma escamoso, mientras que se incluyó a los pacientes con características histopatológicas tumorales desconocidas.

En los pacientes con CPNM, excluidos aquellos con tumores con predominio de las características histopatológicas de carcinoma escamoso, la frecuencia de eventos de todos los grados fue $\leq 9,3$ % con el tratamiento con Bevacizumab más quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los que recibieron solamente quimioterapia. Se han observado eventos de grado 3-5 en $\leq 2,3$ % de los pacientes tratados con Bevacizumab más quimioterapia y en < 1 % de los que recibieron solamente quimioterapia. Las hemorragias pulmonares y las hemoptisis importantes o masivas pueden producirse repentinamente; hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En los pacientes con carcinoma colorrectal se han descrito hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal y melena, y se han valorado como hemorragias asociadas al tumor. Las hemorragias asociadas al tumor se observaron también en raras ocasiones en otros tipos de tumores y localizaciones, e incluyeron casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC y en pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC no tratadas que recibieron bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 estudios clínicos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos de tumor, 3 de 91 (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron hemorragia del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando recibieron bevacizumab frente a 1 (grado 5) de 96 (1%) no tratados con bevacizumab. En dos estudios posteriores realizados en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (unos 800 pacientes) se notificó un caso de hemorragia del SNC de grado 2.

Los pacientes con glioblastoma en recidiva pueden sufrir hemorragia intracraneal. En el estudio AVF3708g se notificó hemorragia del SNC en el 2,4% (2/84) de los pacientes del grupo de Bevacizumab en monoterapia (grado 1) y en el 3,8% (3/79) de los tratados con Bevacizumab e irinotecán (grados 1, 2 y 4).

En todos los estudios clínicos con Bevacizumab, la tasa de hemorragias mucocutáneas ha sido de hasta el 50% en los pacientes tratados con Bevacizumab. Por lo general, consistieron en epistaxis de grado 1 según los criterios NCI-CTC, con una duración inferior a 5 minutos, resuelta sin intervención médica y que no obligó a cambiar el régimen terapéutico de Bevacizumab. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis.

También ha habido episodios menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como hemorragia gingival y hemorragia vaginal.

Hipertensión

En los ensayos clínicos, con la excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) fue de hasta el 42,1 % en los grupos en los que se administró Bevacizumab, en comparación con una incidencia de hasta el 14 % en los grupos de referencia. La incidencia global de hipertensión arterial de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes tratados con Bevacizumab fue del 0,4-17,9 %.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se registró en $\leq 1,0$ % de los pacientes tratados con Bevacizumab y en $\leq 0,2$ % de los pacientes que solamente recibieron la misma quimioterapia. En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. Se observó hipertensión de grado 3 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 se registró ningún evento de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales del calcio. En raras ocasiones condujo a la suspensión del tratamiento con Bevacizumab o la hospitalización.

Se ha notificado en muy raras ocasiones encefalopatía hipertensiva, algunas de ellas letales. El riesgo de hipertensión asociada a Bevacizumab no guardaba relación con las características basales del paciente, enfermedades subyacentes o tratamientos concomitantes.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han notificado 2 casos (0,8 %) confirmados de síndrome de encefalopatía posterior reversible en un estudio clínico. Los síntomas generalmente se resolvieron o mejoraron en unos cuantos días, aunque algunos pacientes sufrieron secuelas neurológicas.

Tromboembolia

- Tromboembolia arterial

Entre los pacientes tratados Bevacizumab de todas las indicaciones se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales, como (accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló entre $\leq 5,9\%$ en los grupos que recibieron Bevacizumab y 1,7% en los grupos de referencia tratados con quimioterapia. Se notificaron desenlaces mortales en el 0,8% de los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia y en el 0,5% de los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos los accidentes isquémicos transitorios) en $\leq 2,7\%$ de los pacientes tratados con Bevacizumab y en el 0,5% de los pacientes del grupo de referencia: el infarto de miocardio se registró en el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab y en el 0,7% de los pacientes del grupo de referencia.

En el ensayo clínico AVF2192g se incluyó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que no estaba indicado el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes tratados con Bevacizumab y en el 5,8% (6/104) de los pacientes del grupo de referencia que recibieron quimioterapia. En el estudio AVF3708g, un ensayo clínico no comparativo en pacientes con glioblastoma recidivante, se registraron eventos tromboembólicos arteriales en $\leq 6,3$ % (5/79) de los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con irinotecán y en $\leq 4,8$ % (4/84) de los pacientes tratados solamente con Bevacizumab.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Tromboembolia venosa

En ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de eventos tromboembólicos venosos fue del 2,8- 17,3 % en los grupos que incluían Bevacizumab, en comparación con el 3,2- 15,6 % en los grupos de referencia que recibieron quimioterapia.

Entre los episodios de tromboembolia venosa se encontraban la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. Se han notificado eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en $\leq 7,8$ % de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab, en comparación con $\leq 4,9$ % en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Los pacientes que han sufrido un evento de tromboembolia venosa pueden tener un riesgo elevado de recidiva si reciben Bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con los que reciben solamente quimioterapia.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), grado 3-5 se han notificado eventos tromboembólicos en $\leq 10,6$ % de los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab, en comparación con $\leq 5,4$ % en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En los ensayos clínicos con Bevacizumab se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta la fecha, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En cinco estudios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con carcinoma de mama metastásico se describió ICC de grado 3 o superior en hasta el 3,5% de las pacientes tratadas con Bevacizumab en combinación con quimioterapia frente a hasta un 0,9% en los grupos de control. En las pacientes del estudio AVF3694g tratadas con antraciclinas concomitantemente con bevacizumab se registraron incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos de bevacizumab y de control similares a las observadas en otros estudios del carcinoma de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina más bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina y placebo.

Además, las incidencias de ICC de todos los grados en el estudio AVF3694g fueron similares en los grupos de antraciclina más Bevacizumab (6,2%) y de antraciclina más placebo (6,0%). En la mayoría de las pacientes que presentaron una ICC durante los estudios de cáncer de mama metastásico se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico correspondiente.

En la mayoría de los estudios clínicos con Bevacizumab se excluyó a los pacientes con ICC preexistente de clase II – IV de la NYHA, por lo que no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición anterior a antraciclinas o una radioterapia anterior de la pared torácica pueden constituir factores de riesgo posibles de ICC.

Se ha observado una incidencia elevada de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma de linfocitos B grandes difuso cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina >300 mg/mL. En este ensayo clínico de fase III se comparó el tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el tratamiento con R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC fue, en ambos grupos,

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

superior a la observada previamente con el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP más bevacizumab.

Cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar adversamente a la cicatrización de heridas, por lo que se excluyó de los ensayos de fase III a los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento con Bevacizumab.

En los ensayos clínicos en el cáncer colorrectal metastásico, no se observó un riesgo elevado de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab. Se encontró una incidencia elevada de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a una intervención de cirugía mayor si el paciente estaba recibiendo Bevacizumab en el momento de la cirugía. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Durante el uso de Bevacizumab se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de heridas, algunas de ellas con desenlace mortal.

En los ensayos en el cáncer de mama localmente recidivante y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3-5 en $\leq 1,1\%$ de los pacientes que recibieron Bevacizumab y en el 0,9% de los pacientes de los grupos de referencia.

En un estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias de la cicatrización de heridas (incluida la dehiscencia de la herida quirúrgica y la fuga de líquido cefalorraquídeo en caso de craneotomía) fue del 3,6% en los pacientes tratados con Bevacizumab en monoterapia y del 1,3% en los que recibieron Bevacizumab más irinotecán.

Proteinuria

En los ensayos clínicos se han registrado casos de proteinuria en el 0,7-54,7% de los pacientes que recibieron Bevacizumab. La intensidad de la proteinuria osciló entre una oligoproteinuria asintomática y transitoria y el síndrome nefrótico. Se registraron casos de proteinuria de grado 3 en $\leq 8,1\%$ de los pacientes tratados, y casos de proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en $\leq 1,4\%$ de los pacientes tratados.

Los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial pueden tener un riesgo elevado de presentar proteinuria cuando son tratados con Bevacizumab. Existen indicios de que la proteinuria de grado 1 puede estar relacionada con la dosis de Bevacizumab. Se recomienda realizar pruebas para detectar una posible proteinuria antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab. En la mayoría de los estudios clínicos, las concentraciones de proteínas en la orina ≥ 2 g/24 h implicaron la suspensión de la administración de Bevacizumab hasta recuperar un valor < 2 g/24 h.

Hipersensibilidad, reacciones a la infusión

En algunos estudios clínicos, las reacciones anafilácticas y anafilactoides se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones fue frecuente en algunos estudios clínicos con Bevacizumab (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Insuficiencia ovárica / Fecundidad

Se ha evaluado la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea durante 3 o más meses, concentración de FSH ≥ 30 mUI/ml y test de embarazo con determinación de β -HCG en sangre negativo. Entre las pacientes tratadas con bevacizumab se han descrito con más frecuencia nuevos casos de insuficiencia ovárica. Tras retirar el tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de ellas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fecundidad.

Pacientes Ancianos

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad superior a 65 años se asoció a un riesgo elevado de presentar eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio y el infarto de miocardio, en comparación con los pacientes ≤ 65 años, al administrar tratamiento con Bevacizumab. Otras reacciones que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes >65 años fueron la leucopenia y la trombocitopenia de grado 3-4, así como la neutropenia, la diarrea, las náuseas, las cefaleas y la fatiga de todos los grados.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (estudio AVF2107), no se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones — como perforación gastrointestinal, complicaciones de la cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia— en pacientes ancianos (>65 años) tratados con Bevacizumab, en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con Bevacizumab.

Alteraciones analíticas

El tratamiento con Bevacizumab puede asociarse a una disminución de la cifra de neutrófilos, a un descenso del número de leucocitos y a la presencia de proteínas en la orina.

En los ensayos clínicos, se observaron las siguientes alteraciones analíticas de grado 3 y 4 con una incidencia elevada ($\geq 2\%$) en los pacientes tratados con Bevacizumab en comparación con los pacientes de los grupos de referencia: hiperglucemia, concentración de hemoglobina reducida, hipopotasemia, hiponatremia, disminución de la cifra de leucocitos, aumento del tiempo de protrombina (TP) y del índice internacional normalizado (INR).

En ensayos clínicos se ha demostrado que el aumento pasajero de la creatinina sérica (1,5-1,9 veces por encima de la concentración inicial), tanto con proteinuria como sin ella, se asocia al uso de Bevacizumab. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció a una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con Bevacizumab.

Experiencia poscomercialización

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Bevacizumab (tabla 2), basándose en notificaciones espontáneas de casos y en casos publicados. Las reacciones adversas se presentan conforme a la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados, y la estimación de la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 2: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Referencia bibliográfica
Infecciones e infestaciones		
Fascitis necrolizante ^{1, 2}	Rara	107
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad ^{3, 4}	Desconocida	61
Reacciones a la infusión ⁵	Desconocida	61
Trastornos del sistema nervioso		
Encefalopatía hipertensiva ^{6, 4}	Muy rara	35
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) ⁷	Rara	36
Trastornos vasculares		
Microangiopatía trombótica renal, manifestada clínicamente como proteinuria ^{2, 4}	Desconocida	71, 72
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Perforación del tabique nasal	Desconocida	49
Hipertensión pulmonar	Desconocida	55
Disfuria	Frecuente	66
Trastornos gastrointestinales		
Úlcera gastrointestinal	Desconocida	62
Trastornos hepatobiliares		
Perforación de la vesícula biliar	Desconocida	101
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Osteonecrosis de mandíbula ⁸	Desconocida	87
Osteonecrosis en localizaciones aparte de la mandíbula ^{8, 7}	Desconocida	118
Trastornos congénitos, familiares y genéticos		
Anomalías fetales ⁹	Desconocida	115

¹ Generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización de las heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas.
² V. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales.
³ Las siguientes son posibles manifestaciones concomitantes: disnea o dificultad para respirar; rubefacción, enrojecimiento o erupción; hipotensión o hipertensión; desaturación de oxígeno; dolor torácico; escalofríos; y náuseas o vómitos.
⁴ V. 2.6.1 Reacciones adversas - Ensayos clínicos.
⁵ Se han observado casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados con Avastin principalmente en asociación con el uso anterior o concomitante de bifosfonatos.
⁶ Casos observados en pacientes pediátricos tratados con Avastin. V. 2.5.4 Uso en poblaciones especiales, Uso en pediatría.
⁷ La osteonecrosis observada en la población pediátrica en ensayos no realizados por la empresa se identificó mediante la farmacovigilancia y, por lo tanto, se ha añadido en el apartado de la experiencia poscomercialización, dado que en los datos publicados no había información sobre el grado según los CTC ni sobre la tasa de notificación.
⁸ Se han observado casos en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con conocidos quimioterápicos embrioféticos. V. 2.5.2 Uso en poblaciones especiales, Embarazo.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización.

- Trastornos oculares (notificados en relación al uso intravítreo no aprobado)

Acta No. 13 de 2024 SEMNNMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Endoftalmitis infecciosa (frecuencia desconocida); algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; se ha descrito un caso de extensión extraocular de una infección que dio lugar a una meningoencefalitis;
- Inflamación intraocular (algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; incluido un conglomerado de casos de inflamación ocular grave que dio lugar a la ceguera tras la formulación de un quimioterápico anticanceroso para administración i.v.), como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis;
- Desprendimiento de retina (frecuencia desconocida);
- Desgarro del epitelio pigmentario de la retina (frecuencia desconocida);
- Aumento de la presión intraocular (frecuencia desconocida);
- Hemorragia intraocular, como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana (frecuencia desconocida);
- Hemorragia conjuntival (frecuencia desconocida).

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Bevacizumab con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de inflamación intraocular con Bevacizumab (hazard ratio [razón de riesgos instantáneos; HR] ajustada: 1,82; IC 99 %: 1,20-2,76) (incidencia: 0,46 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año), así como un aumento del riesgo de intervención de cataratas (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,33 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,64 eventos por 100 pacientes y año).

Tras aplicar métodos variables y no validados de formulación, conservación y manipulación de Bevacizumab, se han notificado eventos oculares adversos graves (como la endoftalmitis infecciosa y otras enfermedades inflamatorias oculares) que afectaron a múltiples pacientes.

Eventos sistémicos (notificados tras el uso intravítreo no aprobado)

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Bevacizumab con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con Bevacizumab (HR ajustada: 1,57; IC 99 %: 1,04-2,37) (incidencia: 0,41 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año) así como un aumento del riesgo de mortalidad global (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,03 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,51 eventos por 100 pacientes y año).

En un segundo estudio de observación se obtuvieron resultados similares en cuanto a la mortalidad por todas las causas. En un ensayo clínico comparativo y aleatorizado en el que se comparó el uso de Bevacizumab no autorizado con un tratamiento aprobado en pacientes con degeneración macular senil exudativa («húmeda») se notificó un riesgo elevado de eventos adversos sistémicos graves con Bevacizumab, la mayoría de los cuales implicaron la hospitalización (índice de riesgo ajustado: 1,29; IC 95 %: 1,01-1,66).

Interacciones:

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Efecto de los antineoplásicos en la farmacocinética del bevacizumab

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se observó ninguna interacción de la quimioterapia coadministrada en la farmacocinética de Bevacizumab (bevacizumab). No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en el aclaramiento del bevacizumab entre los pacientes que habían recibido Bevacizumab en monoterapia y los tratados con Bevacizumab en asociación con interferón α -2a, erlotinib o diversas quimioterapias (IFL, 5- FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto del bevacizumab en la farmacocinética de otros antineoplásicos.

No se han observado interacciones clínicamente significativas en la farmacocinética del interferón α -2a, el erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o los antineoplásicos irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (determinada mediante la medición de la concentración de platino libre y platino total) y cisplatino administrados concomitantemente. No pueden extraerse conclusiones respecto a la repercusión del bevacizumab en la farmacocinética de la gemcitabina.

Bevacizumab en combinación con maleato de sunitinib

En dos estudios clínicos del carcinoma de células renales metastásico se notificó anemia hemolítica microangiopática en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día). La anemia hemolítica microangiopática es un trastorno hemolítico que puede manifestarse por fragmentación eritrocítica, anemia y trombocitopenia. En algunos de estos pacientes se observó también hipertensión arterial (incluidas las crisis hipertensivas), concentración de creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos eventos adversos revirtieron tras retirar el bevacizumab y el maleato de sunitinib.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Bevacizumab debe ser preparado por un profesional sanitario siguiendo una técnica aséptica.

La dosis inicial de Bevacizumab debe administrarse en infusión intravenosa (i.v.) con una duración de 90 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda puede administrarse en 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera adecuadamente, todas las infusiones siguientes pueden administrarse en 30 minutos.

No se recomienda reducir la dosis de Bevacizumab en presencia de eventos adversos. Si es preciso, Bevacizumab deberá suspenderse definitiva o temporalmente como se describe en Advertencias y precauciones generales.

Bevacizumab no está formulado para uso intravítreo.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

La dosis recomendada de Bevacizumab, administrada en infusión i.v., es la siguiente:
Tratamiento de primera línea: 5 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de segunda línea: 5 mg/kg o 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Bevacizumab hasta la progresión de la enfermedad subyacente. Los pacientes previamente tratados con Bevacizumab pueden proseguir el tratamiento con Bevacizumab tras la primera progresión.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

Tratamiento de primera línea del CPNM en combinación con quimioterapia que incluya algún derivado del platino. Bevacizumab debe administrarse junto con quimioterapia que incluya un derivado del platino durante ≤ 6 ciclos de tratamiento, continuando con Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Bevacizumab en combinación con quimioterapia basada en cisplatino es de 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

La dosis recomendada de Bevacizumab en combinación con quimioterapia basada en carboplatino es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

Tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib.

La dosis recomendada de Bevacizumab cuando se usa junto con erlotinib es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas en infusión i.v.

Se recomienda que el tratamiento con Bevacizumab junto con erlotinib se mantenga hasta la progresión de la enfermedad. Consúltase la ficha técnica completa del erlotinib en lo que respecta a la selección de los pacientes y la posología.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas, en infusión i.v. Se recomienda continuar el tratamiento con Bevacizumab hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer epitelial de ovario -- Estadío III y IV

La dosis recomendada de Bevacizumab, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, cuando se administra en asociación con carboplatino y paclitaxel durante ≤ 6 ciclos de tratamiento; a continuación, se usará

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Bevacizumab en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad (lo que suceda primero).

Cáncer cervicouterino

Bevacizumab se administra en asociación con alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán (en Ensayos clínicos/Eficacia, Estudio GOG-0240, se presenta más información sobre los regímenes de quimioterapia).

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas, en infusión i.v. Se recomienda mantener el tratamiento con Bevacizumab hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Poblaciones especiales

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: No se han determinado la seguridad y la eficacia de Bevacizumab en niños y adolescentes (< 18 años).

Uso en geriatría: No es preciso ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Bevacizumab en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1, allegado mediante radicado 20231128590
- Información para prescribir Versión 1, allegada mediante radicado No. 20231128590

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de registro sanitario bajo la ruta de comparabilidad abreviada y aprobación de información de inserto e información para prescribir (IPP) versión 1, allegada mediante Radicado No. 20231128590, para el producto biosimilar Bevastim® 25 mg/mL, principio activo Bevacizumab, en las indicaciones: **“Carcinoma colorrectal metastásico (CCRM):**

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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: Bevacizumab agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable. Bevacizumab, 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. Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm): Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF). Cáncer cervicouterino: Bevacizumab 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”.

Estudio RLS/TP/2012/01 clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, abierto, comparativo, con control activo, de dos brazos, de grupos paralelos que evaluó la eficacia, seguridad y farmacocinética de R-TPR-023 y Avastin® en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

Un total de 119 sujetos se inscribieron en el estudio en 20 centros. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción de 4:1 para recibir R-TPR-023 o Avastin. Además, la medida principal de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva y las secundarias fueron supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Y la fecha del reporte es 10/07/2020 versión 3.0.

Bevacizumab se administró a una dosis de 5 mg/kg IV cada 2 semanas por vía intravenosa junto con el régimen FOLFIRI.

Los resultados demostraron una tasa de respuesta objetiva (TRO) comparable entre los grupos a las 25 semanas, con una tasa del 60,53 % en el grupo de bevacizumab del estudio y del 66,67 % en el grupo de referencia. La supervivencia general (SG) a los 2 años y la supervivencia libre de progresión (SSP) al año no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Sé observo que en relación a la evaluación de eficacia con respuesta completa (CR), respuesta parcial (PR) y la tasa de respuesta objetiva (ORR) en la semana 25, en el grupo de referencia (Avastin) a la semana 25 mostró (CR) Avastin 10 (66,67) frente a el grupo Bevastim 20 (52,63) con un Punto de Ajuste Global (PAG > 0,390) y la (ORR) obtenidas para Avastin 10 (66,67) frente al grupo Bevastim (60,53) con valor de PAG > 0,622.

En relación con la supervivencia libre de progresión desde el inicio, fue medido inicialmente en la semana 25 y luego al año, los resultados fueron, a 25 semanas grupo Avastin 3,63 meses frente a Bevastim 3,58 meses con valor de PAG >0.922, mientras que la medición al año arrojó grupo Avastin 4,18 meses frente a Bevastim 3.64 meses con una PAG > 0.444.

En cuanto a la seguridad, se informaron un total de 715 eventos adversos, con una incidencia comparable entre los grupos de estudio y de referencia. No se reportaron reacciones adversas relacionadas con la infusión. Además, no se observaron eventos adversos graves relacionados con la inmunogenicidad.

La Sala encuentra que el medicamento de la referencia fue conceptuado en el Acta No. 03 de 2017 y Acta No. 03 de 2018, en esta última se recomendó aprobar la evaluación farmacológica.

La Sala recomienda requerir al interesado en el sentido de:

- Ajustar las indicaciones a las actualmente aprobadas en Colombia para el producto de la referencia (Avastin®).
- La información contenida en el aparte “¿Cómo debo usar este medicamento?” en la IPP/inserto debe corresponder al principio activo bevacizumab, debe retirar el nombre comercial del medicamento de referencia en Colombia y en su lugar colocar la denominación común internacional.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) versión 1 se solicita: Allegar los formularios de seguimiento propuestos en idioma español.

3.2.4. MEPARINA®

Expediente : 20258935
Radicado : 20231188024
Fecha : 17/07/2023
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada jeringa prellenada tiene una concentración final de 100 mg/mL de enoxaparina sódica.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Enoxaparina sódica está indicada en adultos para la profilaxis de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:

- En pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general incluyendo cirugía oncológica.
- En pacientes médicos con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas) y movilidad reducida, con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso.

Enoxaparina sódica está indicada en adultos:

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) en pacientes hospitalizados y/o ambulatorios, excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía.
- Para la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- Con síndrome coronario agudo:
 - Para el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral.
 - Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

Contraindicaciones:

- Alergia o hipersensibilidad a productos derivados de cerdo, enoxaparina sódica, heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Pacientes con hemorragias activas en curso o bajo condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente (obstrucción y rotura con sangrado de algún vaso a nivel cerebral), úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasias malignas con riesgo alto de sangrado, cirugía cerebral, espinal u oftalmológica recientes, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales.
- Pacientes que han sufrido trombocitopenia o formación de trombos debido a la administración de enoxaparina en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes;
- Pacientes con endocarditis séptica no deben utilizar enoxaparina ni otro agente anticoagulante;
- Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas.

Precauciones y advertencias:

Al igual que ocurre con otros anticoagulantes, la enoxaparina sódica puede producir sangrado en cualquier lugar del cuerpo.

No intercambie heparinas de bajo peso molecular. Éstas no son necesariamente equivalentes. Las heparinas de bajo peso molecular difieren entre sí a nivel farmacocinético y de su actividad biológica asociada.

Usar con precaución en pacientes con: alteraciones en la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave y sin controlar, alteración en la retina del ojo, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes sometidos a anestesia espinal/ peridural o a punción lumbar, la administración de enoxaparina sódica con fines profilácticos se ha asociado raramente a la aparición de hematomas neuroaxiales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de enoxaparina sódica a dosis elevadas, por el uso de catéteres epidurales o espinales postoperatorios, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como AINEs, antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado, asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y la anestesia/analgesia epidural o espinal, se deberá considerar el perfil farmacocinético del fármaco. La inserción y retirada del catéter se realizará mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo.

A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de enoxaparina sódica y la inserción o retirada de un catéter espinal/ epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos 12 horas luego de la administración de enoxaparina a dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una vez o dos veces al día o 40 mg una vez al día), y al menos 24 horas después de la administración a dosis superiores (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día, o 1,5 mg/kg una vez al día).

Los niveles Anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y este retraso no es una garantía de que el hematoma neuroaxial será evitado. Los pacientes que reciban dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o 1 mg/kg dos veces al día, no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen “dos veces al día” para permitir un retraso mayor antes de la inserción o retirada del catéter. Igualmente, aunque no se puede realizar una recomendación específica para programar una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, se debe considerar el retraso de la siguiente dosis durante al menos 4 horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo para trombosis como el riesgo de sangrado, en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente.

Para pacientes con aclaramiento de creatinina <30 mL/min, son necesarias consideraciones adicionales debido a que la eliminación de enoxaparina es más prolongada; se debe considerar duplicar el tiempo de retirada de un catéter, al menos 24 horas para la dosis más baja de enoxaparina prescrita (20 mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1 mg/kg/día).

Si se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal/epidural o punción lumbar, se debe controlar de forma frecuente al paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas descritos.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural deben realizarse las pruebas diagnósticas con urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.

En pacientes con 80 años o más, tratados con dosis terapéuticas, puede aumentar el riesgo de hemorragias. Esto no se ha observado cuando se trata al paciente con dosis de profilaxis. Se recomienda una monitorización clínica cuidadosa para pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal tiene mayor riesgo de sufrir hemorragias con la administración de enoxaparina sódica, ya que quedan más expuestos a esta sustancia. En la sección Posología se recomiendan las dosis a utilizar.

Pacientes de bajo peso (mujeres de menos de 45 kg y hombres de menos de 57 kg) tienen mayor riesgo de sufrir hemorragias con la administración de enoxaparina sódica, con las dosis administradas en profilaxis.

Pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) tienen mayor riesgo de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado completamente la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos y no hay consenso para el ajuste de dosis. Monitorear de cerca a estos pacientes para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos. Estas trombocitopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina. Por lo tanto, es recomendable efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo de la terapia y después regularmente a lo largo del tratamiento con enoxaparina. En la práctica, ante cualquier descenso significativo (30 a 50 % del valor inicial) del recuento de plaquetas el tratamiento con enoxaparina debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse otra terapia de sustitución.

En pacientes con historia de trombocitopenia tras un tratamiento con heparina, con o sin trombosis, la enoxaparina debe ser utilizada con extrema precaución. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede durar varios años. Si se sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, un test in vitro de agregación plaquetaria tiene un valor predictivo limitado. La decisión de utilizar enoxaparina en tales casos debe realizarse consultando con un experto en el campo.

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y en infarto agudo miocardio con elevación del segmento ST, se han de respetar de forma exacta los intervalos posológicos de tiempo recomendados para este medicamento. Es importante conseguir la hemostasis en el lugar de la punción tras llevar a cabo la ICP. En caso de utilizar un dispositivo de cierre, se puede quitar la guía inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, debe quitarse la guía 6 horas después de la última inyección de enoxaparina sódica endovenosa o SC. Si el tratamiento con enoxaparina sódica continúa, la siguiente dosis programada no debe administrarse antes de 6 - 8 horas después de la retirada de la guía. La zona donde se ha realizado el proceso debe observarse para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tener especial cuidado en pacientes con válvulas cardíacas artificiales. Se han notificado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes en los que se administró enoxaparina sódica como profilaxis. Ciertos factores que incluyen patologías de base y la falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

El uso de enoxaparina sódica como tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. En un ensayo clínico en el que se administró enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día) a 8 mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de ellas desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto.

Se han notificado casos aislados en postcomercialización de trombosis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas en los que se administró enoxaparina como tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

En pacientes tratados para prevenir tromboembolismo venoso, los análisis de sangre arrojan normalmente resultados normales. A dosis mayores pueden aparecer incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) y en el tiempo de coagulación activado (ACT). Los aumentos de PTT y ACT no se correlacionan de forma lineal con el incremento de actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica.

No administrar el producto por vía intramuscular.

No administrar junto con otros productos.

Conducción y uso de máquinas: La enoxaparina sódica no produce efectos que alteren estas actividades.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina en ensayos clínicos.

El régimen posológico de enoxaparina sódica administrado en estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones.

La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida.

En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibían enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/kg SC cada 12 horas o con una dosis de 1,5 mg/kg SC una vez al día.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 1 mg/kg SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el régimen posológico de enoxaparina sódica fue de 30 mg IV en bolo, seguido de 1 mg/kg SC cada 12 horas.

Clasificación de los efectos adversos en función de la frecuencia de su aparición:

- *Muy frecuentes: pueden afectar a 1 o más de cada 10 pacientes*
- *Frecuentes: pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes*
- *Poco frecuentes: pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes*
- *Raros: pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes*
- *Muy raros: pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 pacientes*
- *Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles*

- **Hemorragias:** en el 4,2 % de los pacientes quirúrgicos se produjeron hemorragias mayores. Estas hemorragias llegaron a ser fatales en algunos casos y pueden producirse en cualquier lugar del cuerpo. Factores como lesiones en órganos y asociaciones con medicamentos que actúan en el mecanismo de la coagulación, pueden favorecer las hemorragias.

A continuación, se detalla el tipo de hemorragia, dependiendo del tratamiento:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Prevención de la trombosis profunda en pacientes quirúrgicos	Prevención en pacientes no quirúrgicos	Tratamiento en pacientes con trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar	Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q	Tratamiento en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
	<i>Muy frecuentes:</i>		<i>Muy frecuentes:</i>		<i>Frecuentes:</i>
	Hemorragia		Hemorragia	<i>Frecuentes:</i>	Hemorragia
Trastornos de los vasos sanguíneos	<i>Raros:</i> Hemorragia	<i>Frecuentes:</i> Hemorragia	<i>Poco frecuentes:</i> Hemorragia intracraneal y	<i>Raros:</i> Hemorragia	<i>Poco frecuentes:</i> Hemorragia intracraneal y
	retroperitoneal		Hemorragia	retroperitoneal	Hemorragia
			retroperitoneal		retroperitoneal

- **Trombocitopenia y trombosis:**

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Prevención de la trombosis profunda en pacientes quirúrgicos	Prevención en pacientes quirúrgicos	Tratamiento en pacientes con trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar	Tratamiento en pacientes con angina inestable de infarto de miocardio sin onda Q	Tratamiento en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
					<i>Frecuentes:</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Muy frecuentes:</i> Trombocitosis <i>Frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Poco frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Muy frecuentes:</i> Trombocitosis <i>Frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Poco frecuentes:</i> Trombocitopenia	Trombocitosis Trombocitopenia <i>Muy raros:</i> Trombocitopenia inmunológica

• **Otros efectos adversos:**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Todas las indicaciones
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Frecuentes:</i> Reacción alérgica <i>Raras:</i> Reacción anafilactoide / anafiláctica
Trastornos del hígado y de las vías biliares	<i>Muy frecuentes:</i> Aumento de los niveles de las enzimas del hígado en sangre, principalmente transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i> Urticaria, prurito, eritema <i>Poco frecuentes:</i> Dermatitis bullosa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Frecuentes:</i> En el punto de inyección puede producirse hematoma, dolor y otras reacciones tales como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, pequeños bultos, dolor <i>Poco frecuentes:</i> En el punto de inyección puede producirse irritación y alteraciones serias de la piel (necrosis cutánea) que se inician con
	manchas rojizas dolorosas (púrpura y placas eritematosas). En este caso debe suspenderse el tratamiento
Otros trastornos	<i>Raras:</i> Hipercaliemia (aumento de los niveles de potasio en sangre)

Experiencia post comercialización:

Con el uso de enoxaparina sódica se han identificado las siguientes reacciones adversas, cuya frecuencia es desconocida, por tratarse de notificaciones espontáneas:

- Sistema inmunológico: reacción anafilactoide/anafiláctica, incluyendo shock.
- Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza.
- Trastornos vasculares: hematomas en la médula espinal o epidural, cuando se ha aplicado una anestesia de tipo intradural/epidural o de tipo punción intradural, cuando el paciente está recibiendo al mismo tiempo enoxaparina sódica. Estas reacciones

Acta No. 13 de 2024 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente.

- Trastornos de la sangre y del tejido linfático: anemia hemorrágica, eosinofilia, trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infartos de órganos o isquemia de las extremidades.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: vasculitis cutánea, necrosis cutánea en el punto de inyección. Nódulos en el lugar de inyección (que no contienen enoxaparina), alopecia.
- Trastornos hepatobiliares: lesión hepática hepatocelular, lesión hepática colestásica.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: osteoporosis después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

Interacciones:

No se recomienda el uso concomitante con Medicamentos que afectan a la hemostasia. Previo al tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos que pueden afectar a la hemostasia, a menos que su uso esté estrictamente indicado. Si la combinación está indicada, se debe usar enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico, cuando sea necesario. Estos agentes incluyen:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs incluyendo ketorolaco,
- Otros trombolíticos (por ej. alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa y uroquinasa) y anticoagulantes.

Se recomienda el uso con precaución cuando se combina con:

Otros medicamentos que afectan la hemostasia como:

- Inhibidores de la agregación plaquetaria incluyendo ácido acetilsalicílico a dosis antiagregante (cardioprotección), clopidogrel, ticlopidina, antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa indicados en síndromes agudos coronarios debido al riesgo de sangrado.
- Dextrano 40.
- Glucocorticoides sistémicos.
- Medicamentos que aumentan los niveles de potasio. El control analítico es requerido, así como supervisión médica estrecha.

Vía de administración: Subcutánea; Intravenosa; Línea arterial (hemodiálisis)

Dosificación y Grupo etario:

MEPARINA® puede ser administrado en forma subcutánea, intravenosa o por línea arterial (hemodiálisis). No se debe administrar por vía intramuscular.

Deberán ser evaluados todos los pacientes por un desorden hemorrágico antes de la administración de Enoxaparina sódica, a menos que la medicación sea necesaria urgentemente.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dado que los parámetros de la coagulación son inadecuados para el control de la actividad de Enoxaparina sódica, no se requiere el control rutinario de los parámetros de la coagulación.

MEPARINA® se debe administrar por VÍA SUBCUTÁNEA para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa después de cirugía, tratamiento de la TVP y EP, tratamiento de la angina inestable e IAMSEST.

EN ADULTOS

- *Sometidos a cirugía abdominal con riesgo de complicaciones tromboembólicas:* La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día administrada por inyección SC, siendo administrada la dosis inicial 2 horas antes de la cirugía. La duración usual de la administración es de 7 a 10 días; la administración ha sido bien tolerada hasta 12 días en pruebas clínicas.
- *Sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla con riesgo de complicaciones tromboembólicas:* La dosis recomendada es de 20 a 40 mg cada 12 horas administrados por inyección SC. Siempre que se establezca hemostasis, la dosis inicial deberá ser administrada 12 a 24 horas después de la cirugía. Para cirugía de reemplazo de cadera, puede ser considerada una dosis SC de 40 mg una vez al día, administrada inicialmente 12 ($\pm$ 3) horas antes de la cirugía. Después de la fase inicial de tromboprofilaxis en pacientes con cirugía de reemplazo de cadera, se recomienda la profilaxis continuada con Enoxaparina sódica, 40 mg una vez al día administrada por inyección SC, durante 3 semanas. La duración usual de la administración es de 7 a 10 días; se han tolerado bien hasta 14 días en pruebas clínicas.
- *Pacientes médicos durante la enfermedad aguda con riesgo de complicaciones tromboembólicas secundario a movilidad severamente restringida:* La dosis recomendada de Enoxaparina sódica es de 40 mg una vez al día administrada por inyección SC. La duración usual de la administración es de 6 a 11 días. Enoxaparina sódica ha sido bien tolerada durante hasta 14 días en pruebas clínicas controladas.
- *Angina inestable e infarto de miocardio onda no-Q:* La dosis recomendada de Enoxaparina sódica es de 1 mg/kg administrada SC cada 12 horas conjuntamente con terapia oral con AAS (100 a 325 mg una vez al día). El tratamiento con Enoxaparina sódica deberá ser prescrito durante un mínimo de 2 días y continuado hasta la estabilización clínica. Para minimizar el riesgo de hemorragia después de instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, seguir con exactitud los intervalos recomendados entre dosis de Enoxaparina sódica. La cubierta del acceso vascular para instrumentación deberá quedar en su lugar durante 6 a 8 horas después de una dosis de Enoxaparina sódica. La siguiente dosis programada deberá ser administrada no antes de las 6 a 8 horas después de la remoción de la cubierta. El lugar del procedimiento deberá ser observado por signos de hemorragia o formación de hematoma. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días; Enoxaparina sódica ha sido bien tolerada durante hasta 12,5 días en pruebas clínicas.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- *Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:*

Paciente internado: La dosis recomendada de Enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas administrado SC o 1.5 mg/kg una vez al día administrada SC a la misma hora todos los días.

Paciente ambulatorio: La dosis recomendada de Enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas administrada SC.

Tanto en el tratamiento de pacientes ambulatorios como internados, la terapia con warfarina sódica deberá ser iniciada en el momento adecuado (usualmente dentro de las 72 horas de la administración de Enoxaparina sódica). Enoxaparina sódica deberá ser continuada durante un mínimo de 5 días y hasta lograr un efecto anticoagulante terapéutico (Proporción de Normalización Internacional 2,0 a 3,0). La duración promedio de la administración es de 7 días; Enoxaparina sódica ha sido bien tolerada durante hasta 17 días en pruebas clínicas controladas.

Insuficiencia renal: Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal moderado (depuración de creatinina 30–50 mL/min) y leve (depuración de creatinina 50–80 mg/ min), todo ese tipo de pacientes deberá ser cuidadosamente observado por signos y síntomas de hemorragia. Para la prevención de la formación de trombos durante la hemodiálisis, se debe incorporar Enoxaparina sódica en la línea arterial del circuito, al comenzar la sesión de diálisis. La dosis recomendada es de 1 mg/kg, en los pacientes con riesgo elevado de hemorragias la dosis deberá ser menor; 0.5 mg/kg para acceso doble o 0.75 mg/kg para acceso único. El efecto de dicha dosis en general es suficiente para una sesión de hemodiálisis de 4 horas, puede ser necesario ajustar la dosis en caso de sesiones más prolongadas.

Regímenes de dosis para pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30mL/minuto:)

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicación	Régimen de dosis
Profilaxis en cirugía abdominal	30 mg administrados SC una vez al día
Profilaxis en cirugía de cadera o rodilla	30 mg administrados SC una vez al día
Profilaxis en pacientes médicos durante enfermedad aguda	30 mg administrados SC una vez al día
Profilaxis de complicaciones isquémicas de angina inestable e infarto de miocardio onda no-Q, cuando se administra concurrentemente con AAS	1 mg/kg administrado SC una vez al día
Tratamiento de pacientes internados con trombosis aguda a venas profundas con o sin embolismo pulmonar, cuando se administra conjuntamente con warfarina sódica	1 mg/kg administrado SC una vez al día
Tratamiento de pacientes ambulatorios con trombosis aguda a venas profundas con o sin embolismo pulmonar, cuando se administra conjuntamente con warfarina sódica	1 mg/kg administrado SC una vez al día

No se recomienda la administración de enoxaparina sódica en pacientes con insuficiencia renal severa y clearance de creatinina < 15ml/min.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión Diciembre de 2020, allegado mediante radicado 20231188024

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231188024 se solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario nuevo para enoxaparina sódica 100 mg/ml jeringa prellenada

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(Meparina®), así mismo solicita aprobación de inserto versión diciembre de 2020. En las indicaciones: 1) *adultos para la profilaxis de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar (en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general incluyendo cirugía oncológica y en pacientes médicos con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas) y movilidad reducida, con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso), 2) en adultos para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) en pacientes hospitalizados y/o ambulatorios, excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía; 3) en adultos para la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis, 4) adultos con síndrome coronario agudo (para el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral y para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).*

Como soporte presenta ejercicio de comparabilidad con Clexane®, que incluyó aspectos fisicoquímicos, bioquímicos y de actividad biológica, así mismo, estudio clínico de no inferioridad que incluyó 40 pacientes con falla renal crónica tratados con hemodiálisis y candidatos a anticoagulación, se encontró no inferioridad, con las limitaciones del tamaño de muestra, en las variables de desenlace evaluadas: Pacientes que presentan pérdida de sangre por coagulación del sistema durante la hemodiálisis, coagulación y/o pérdida de capilar venosa antes del período adecuado de 20 lavados y trombo dentro del capilar de diálisis durante las tres sesiones de hemodiálisis consecutivas. Anexa publicaciones científicas sobre eficacia de enoxaparina en diversas indicaciones.

Adicionalmente presenta el quinto informe periódico de actualización de seguridad (PSUR), que comprende el periodo de abril de 2019 a abril de 2022. Desde el inicio de comercialización se han vendido aproximadamente 554.954.080 mg de Noxprin/Meparina/Coparina en todo el mundo hasta abril de 2022, lo que corresponde a aproximadamente 924.923 pacientes/mes. La única señal adicional es el riesgo de hematomas epidurales o espinales.

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

3.2.5. EXADIA®

Expediente : 20262299
Radicado : 20231236746
Fecha : 05/09/2023
Interesado : GEMABIOTECH S.A.U

Composición:

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada 1 mL de solución contiene etanercept 50 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

El Etanercept es un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa utilizado en:

Artritis reumatoide

Etanercept, en combinación con metotrexato, está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada.

Etanercept puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea apropiado. Etanercept también está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato.

Artritis idiopática juvenil

Tratamiento de la poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años y adolescentes que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

Tratamiento de la artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada al tratamiento convencional.

Artritis psoriásica

Tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ha sido inadecuada.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica grave en adultos con signos de inflamación que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Psoriasis en placas

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

Psoriasis pediátrica en placas

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Sepsis o riesgo de sepsis
- En pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, no debe iniciarse el tratamiento con EXADIA®

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis, e infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis con el uso de Etanercept. Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos).

Debe monitorizarse estrechamente a los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento con Etanercept. Debe suspenderse la administración de Etanercept si un paciente desarrolla una infección grave. No han sido evaluadas la seguridad y eficacia de Etanercept en pacientes con infecciones crónicas. Los médicos deben extremar las precauciones cuando consideren el uso de Etanercept en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes.

Tuberculosis

Se debe evaluar a los pacientes para un posible diagnóstico de tuberculosis activa o inactiva antes de empezar el tratamiento con EXADIA®. No se debe iniciar la terapia con EXADIA® si se diagnostica una tuberculosis activa. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva ("latente"), debe iniciarse un tratamiento para la tuberculosis latente con una terapia anti-tuberculosis antes del inicio del tratamiento con EXADIA®, y de acuerdo a las recomendaciones locales. En esta situación, el balance riesgo/ beneficio de la terapia con EXADIA® debe ser considerado cuidadosamente. Se debe informar a todos los pacientes que deben consultar con su médico si aparecen signos o síntomas que sugieran tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con EXADIA®.

Reactivación de la hepatitis B

Se ha notificado la reactivación de hepatitis B en pacientes que estuvieron previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB) y habían recibido tratamiento concomitante con antagonistas del TNF, incluyendo Etanercept. Se deberá realizar un análisis al paciente para determinar la presencia de infección por el VHB antes de iniciar tratamiento con EXADIA®. En el caso de los pacientes cuyo resultado para la infección por VHB sea positivo, se recomienda consultar a un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe monitorizar a los pacientes previamente infectados por el VHB durante todo el tratamiento, y durante varias semanas después de finalizarlo. En los pacientes que desarrollen una infección por VHB, se debe interrumpir el tratamiento con EXADIA® e iniciarse un tratamiento antiviral efectivo junto con el tratamiento de apoyo apropiado.

Empeoramiento de la hepatitis C

Se han notificado casos de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes en tratamiento con Etanercept. Se debe utilizar Etanercept con precaución en pacientes con historial de hepatitis C.

Tratamiento concomitante con Anakinra

Se advierte la aparición de infecciones serias y de neutropenia en paciente que combinen la terapia de Etanercept con Anakinra. No es recomendable esta asociación.

Tratamiento concomitante con Abatacept

Se advierte la aparición de algunos efectos adversos graves en la utilización concomitante de Etanercept y Abatacept. No es recomendable esta asociación.

Reacciones alérgicas

Se advierte la aparición de reacciones alérgicas asociadas a la administración de Etanercept (incluyendo angioedema y urticaria). Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, la terapia con EXADIA® debe interrumpirse inmediatamente y comenzar una terapia apropiada.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas TNF, incluyendo Etanercept, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el TNF es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular.

Los pacientes con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente el tratamiento con Etanercept y debe considerarse el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina de varicela Zoster.

La seguridad y eficacia de Etanercept en pacientes con inmunosupresión no han sido evaluadas.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cáncer de piel)

Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el periodo de post- comercialización. En el periodo post-comercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Sobre la base del conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias hematopoyéticas o de tumores sólidos en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución cuando se considera la terapia con antagonistas del TNF para pacientes con una historia de neoplasia o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.

No puede excluirse un riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Cáncer de piel

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han notificado melanomas y cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Etanercept. Se recomienda un examen cutáneo periódico de todos los pacientes, especialmente de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Vacunas

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con Etanercept. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que reciben Etanercept.

Se recomienda que los pacientes pediátricos sean vacunados de acuerdo a los calendarios de vacunación previstos, antes de iniciar el tratamiento con Etanercept.

Formación de autoanticuerpos

El tratamiento con Etanercept puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes.

Reacciones hematológicas

Se debe tener precaución en pacientes tratados con Etanercept los cuales tengan un historial de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes y los padres/cuidadores deben ser advertidos de que si el paciente desarrolla signos y síntomas que sugieren la existencia de discrasias sanguíneas o infecciones (como, por ejemplo, fiebre persistente, odinofagia, hematomas, sangrado, palidez) mientras están tratándose con Etanercept, deben informar inmediatamente a su médico. Si se confirma una discrasia sanguínea, se deberá interrumpir el tratamiento con Etanercept.

Trastornos neurológicos

Ha habido, muy ocasionalmente, informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con Etanercept. En raras ocasiones ha habido informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas.

Cuando se prescriba Etanercept a pacientes con enfermedad desmielinizante preexistente o de reciente comienzo, o a aquellos que se considere que tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad desmielinizante, se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio, incluyendo una evaluación neurológica.

Terapia combinada

No se evidenciaron hallazgos inesperados sobre la seguridad y el perfil de seguridad de Etanercept cuando se administra con Metotrexato. La seguridad a largo plazo cuando Etanercept se administra en combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), no ha sido establecida. No se ha estudiado el uso de Etanercept en combinación con otras terapias sistémicas o fototerapia para el tratamiento de la psoriasis.

Insuficiencia renal y hepática

Basado en datos farmacocinéticos, en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no se requiere ajuste de dosis; la experiencia clínica en este tipo de pacientes es limitada.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

Se advierte sobre el posible empeoramiento de la ICC, con y sin factores de precipitación identificables, en pacientes que están tomando Etanercept. También se han observado casos raros de ICC de novo, incluyendo ICC en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años de edad.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hepatitis alcohólica

Etanercept no debe usarse en pacientes para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener cuidado cuando utilicen Etanercept en pacientes que también tienen hepatitis alcohólica de moderada a grave.

Granulomatosis de Wegener

No se ha demostrado que Etanercept sea un tratamiento eficaz para la granulomatosis de Wegener. No se recomienda Etanercept para el tratamiento de la granulomatosis.

Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

En pacientes que reciben medicación para la diabetes, se ha observado hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con Etanercept, necesitándose una reducción de la medicación antidiabética en algunos de estos pacientes.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada: Se debe tener precaución cuando se trata a pacientes de edad avanzada y con particular atención a la ocurrencia de infecciones.

Población pediátrica. Vacunas: Se recomienda que los pacientes pediátricos sean vacunados de acuerdo a los calendarios de vacunación previstos antes de iniciar el tratamiento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones en la zona de inyección (tales como dolor, hinchazón, picor, enrojecimiento y sangrado en el lugar de punción), infecciones (tales como infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, infecciones vesicales e infecciones cutáneas), cefalea, reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre. Se han notificado también reacciones adversas graves con Etanercept. Los antagonistas de TNF, como Etanercept, afectan al sistema inmune, y su utilización puede afectar a las defensas del organismo frente a infecciones y cáncer. Las infecciones graves afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes tratados con Etanercept.

Las notificaciones incluyen infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se han notificado varias neoplasias con el uso de Etanercept, incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma).

Así mismo también se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen casos raros de pancitopenia, y casos muy raros de anemia aplásica. Con el uso de Etanercept, también se han observado casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica, respectivamente. También ha habido notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis.

Listado de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia post- comercialización.

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas están listadas por frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando 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).

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1,000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10,000 a < 1/1,000	Muy raras < 1/10,000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea)		Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis e infecciones parasitarias)	Tuberculosis, infección oportunista (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, protozoarias, bacterianas, por micobacterias atípicas, infecciones víricas e infección por Legionella)*		Reactivación de la hepatitis B, infección por Listeria
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Cáncer de piel no melanoma	Melanoma maligno linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel, sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia	Anemia aplásica	Histiocitosis hematófaga (síndrome de activación macrofágica)
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas, formación de anticuerpos	Vasculitis (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de Neutrófilo positiva)	Reacciones alérgicas/ anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis		Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis

Acta No. 13 de 2024 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa, casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal, convulsiones.		
Trastornos oculares			Uveítis, escleritis			
Trastornos cardíacos			Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva	Insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición		
Trastornos respiratorios, torácicos y Mediásticos				Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)		
Trastornos gastrointestinales			Enfermedad inflamatoria intestinal			
Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticas aumentadas	Hepatitis Autoinmune		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción	Angioedema, psoriasis (incluyendo nueva aparición o empeoramiento y pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), urticaria, erupción psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea incluyendo vasculitis por hipersensibilidad, eritema multiforme, reacciones liquenoides.	Necrosis epidérmica tóxica	

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso cutáneo subagudo, síndrome		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón)	Pirexia				

Descripción de ciertas reacciones adversas:

Acta No. 13 de 2024 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos:

Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados con Etanercept en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Etanercept en combinación con Metotrexato en un ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con Etanercept. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con Etanercept. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con Etanercept, en ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma. En un grupo de 7.416 pacientes tratados con Etanercept en ensayos clínicos de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis, se notificaron 18 linfomas. Durante el periodo post- comercialización, se han recibido notificaciones de varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma).

Reacciones en la zona de inyección:

Los pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con Etanercept tuvieron una incidencia de reacciones en la zona de inyección significativamente mayor que los pacientes tratados con placebo (36% frente a 9%). Las reacciones en la zona de inyección ocurrieron normalmente en el primer mes. La duración media fue aproximadamente de 3 a 5 días. En los grupos tratados con Etanercept, la mayoría de las reacciones en la zona de inyección no fueron tratadas; de los pacientes a los que se les administró tratamiento, la mayoría recibió preparaciones tópicas, tales como corticosteroides, o antihistamínicos orales.

Adicionalmente, algunos pacientes desarrollaron reacciones de recuerdo en la zona de inyección, caracterizadas por una reacción cutánea en la zona de inyección más reciente, así como por la aparición simultánea de reacciones en zonas de inyección previas. Estas reacciones fueron generalmente transitorias y no se repitieron con el tratamiento. En los ensayos controlados en pacientes con psoriasis en placas, aproximadamente el 13,6% de los pacientes tratados con Etanercept desarrollaron reacciones en la zona de inyección durante las primeras 12 semanas de tratamiento, frente al 3,4% de los pacientes tratados con placebo.

Infecciones graves:

En los ensayos clínicos controlados con placebo no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con Etanercept durante un período de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas.

En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con Etanercept en monoterapia, con Metotrexato en monoterapia o con Etanercept combinado con Metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Etanercept con Metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

Acta No. 13 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 con placebo de hasta 24 semanas de duración, en psoriasis en placas, no hubo diferencias en las tasas de infección entre los pacientes tratados con Etanercept y los tratados con placebo. Las infecciones graves ocurridas en pacientes tratados con Etanercept incluyen celulitis, gastroenteritis, neumonía, colecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, fascitis por estreptococos, miositis, shock séptico, diverticulitis y abscesos.

En los ensayos doble ciego y abiertos en artritis psoriásica, se notificó un caso de 1 paciente que presentó una infección grave (neumonía).

Durante el uso de Etanercept se han notificado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con Etanercept en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas). El tratamiento con Etanercept puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con Etanercept, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), víricas (incluyendo herpes zoster) bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron Etanercept. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año.

Durante la experiencia post-comercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas fueron por *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis.

Autoanticuerpos:

En pacientes adultos, se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los ensayos para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoide evaluados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos ($\geq 1:40$) fue superior en los pacientes tratados con etanercept (11%) que en los tratados con placebo (5%). El porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos positivos anti ADN de doble cadena fue también superior por radioinmunoensayo (15% de los pacientes tratados con Etanercept frente al 4% de los pacientes tratados con placebo) y con el ensayo *Crithidia luciliae* (3% de los pacientes tratados con Etanercept frente a ningún paciente de los tratados con placebo). La proporción de pacientes tratados con Etanercept que desarrollaron anticuerpos anticardiolipina aumentó de forma similar en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Etanercept sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Ha habido casos raros de pacientes, incluyendo pacientes con factor reumatoide positivo, que han desarrollado otros autoanticuerpos junto a un síndrome tipo lupus o a erupciones compatibles clínicamente, y tras la realización de biopsia, con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide.

Pancitopenia y anemia aplásica:

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Enfermedad pulmonar intersticial:

En los ensayos clínicos controlados de Etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo Etanercept sin tratamiento concomitante con Metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con Etanercept y Metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47% (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Tratamiento concomitante con Anakinra:

En los ensayos en los que pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con Etanercept y Anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo Etanercept.

Enzimas hepáticas aumentadas:

En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de Etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas en pacientes que estaban recibiendo Etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco frecuente). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con Etanercept y Metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas fue del 4,18% (frecuencia frecuente).

Hepatitis autoinmune:

En los ensayos clínicos controlados de Etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes que estaban recibiendo Etanercept sin tratamiento concomitante con Metotrexato fue del 0,02% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con Etanercept y Metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune fue del 0,24% (frecuencia poco frecuente).

Población pediátrica

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil:

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil fueron similares en frecuencia y tipo, a las observadas en pacientes adultos. A continuación, se comentan las diferencias con adultos y otras consideraciones especiales para pacientes pediátricos.

Los tipos de infecciones observados en los ensayos clínicos realizados en pacientes de edades comprendidas entre 2 y 18 años, con artritis idiopática juvenil, fueron generalmente de leves a moderados y concordaban con los comúnmente observados en la población pediátrica ambulatoria. Entre las reacciones adversas graves notificadas se incluyen varicela con signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvió sin secuelas, apendicitis, gastroenteritis, depresión/trastornos de personalidad, úlcera cutánea, esofagitis/gastritis, shock séptico por estreptococos del grupo A, diabetes mellitus tipo I, e infección en tejidos blandos y en heridas post-operatorias.

En un ensayo realizado en niños con artritis idiopática juvenil, de edades comprendidas entre 4 y 17 años, 43 de 69 niños (62%) experimentaron una infección mientras recibían Etanercept durante 3 meses de ensayo (Parte 1, fase abierta), y la frecuencia y gravedad de las infecciones fueron similares en los 58 pacientes que completaron los 12 meses de la fase de extensión abierta. Los tipos y la proporción de acontecimientos adversos en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron similares a las observadas en los ensayos con Etanercept en pacientes adultos con artritis reumatoide, siendo la mayoría de carácter leve. Varios acontecimientos adversos se notificaron con más frecuencia en 69 pacientes con artritis idiopática juvenil que recibieron Etanercept durante 3 meses, en comparación con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoide. Estos incluyen cefalea (19% de los pacientes, 1,7 acontecimientos por paciente año), náuseas (9%, 1,0 acontecimientos por paciente año), dolor abdominal (19%, 0,74 acontecimientos por paciente año) y vómitos (13%, 0,74 acontecimientos por paciente año). Se notificaron 4 casos de síndrome de activación macrofágica en ensayos clínicos en artritis idiopática juvenil.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En un ensayo de 48 semanas en 211 niños de edades entre 4 y 17 años, con psoriasis pediátrica en placas, los acontecimientos adversos notificados fueron similares a los observados en ensayos anteriores en adultos con psoriasis en placas.

Interacciones:

Podrían generarse interacciones en el uso concomitante de Etanercept con un antagonista humano del receptor de la interleukina-1 como Anakinra. Podrían desarrollarse infecciones graves y neutropenia con esta interacción.

En la administración de Etanercept y un modulador de coestimulación selectivo que inhibe la coestimulación de las células T como Abatacept, podría aumentar la incidencia de reacciones adversas serias, sin mostrar beneficio. No está recomendada esta combinación.

La administración conjunta de Sulfasalazina y Etanercept generan disminución en el recuento de leucocitos.

Los fármacos que no han mostrado interacción con el Etanercept son: Digoxina, Warfarina, Metotrexato, glucocorticoides, analgésicos, salicilatos (excepto Sulfasalazina descrita más arriba), y AINE.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse y supervisarse por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, psoriasis en placas o psoriasis pediátrica en placas.

Artritis reumatoide

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

25 mg administrados dos veces a la semana es la dosis recomendada. Alternativamente, una dosis de 50 mg administrada una vez a la semana ha demostrado ser segura y efectiva.

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica.

La dosis recomendada es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana.

Para todas las indicaciones mencionadas anteriormente, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente si el paciente no ha respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis en placas

La dosis recomendada es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas seguidos si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. El tratamiento debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si una repetición del tratamiento está indicada, deben seguirse las mismas pautas sobre la duración del tratamiento. La dosis debe ser 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Poblaciones especiales:

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal y hepática: no se requiere ajuste de la dosis.

Personas de edad avanzada: no se requiere ajuste de la dosis. La posología y administración es la misma que la de adultos de 18-64 años de edad.

Población pediátrica: no se ha establecido la seguridad y eficacia de Etanercept en niños menores de 2 años.

Artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada es de 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces a la semana, mediante inyección subcutánea, con un intervalo entre dosis de 3-4 días, o de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que no se observe respuesta después de 4 meses.

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea.

En general, EXADIA® no debe utilizarse en niños menores de 2 años para la indicación de artritis idiopática juvenil.

Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad)

La dosis recomendada es de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si está indicada una repetición del tratamiento, deben seguirse las pautas sobre la duración del mismo anteriormente indicadas. La dosis debe ser 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

En general, EXADIA® no debe utilizarse en niños menores de 6 años para la indicación de psoriasis en placas.

Forma de administración

Vía subcutánea en muslo, abdomen, o brazo. No aplicar en el mismo lugar cada inyección

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión F-2022-43868593-APN-DECBR#ANMAT, allegado mediante radicado No. 20231236746
- Información para prescribir versión F-2022-43868750-APN-DECBR#ANMAT allegada mediante radicado No. 20231236746

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231236746 correspondiente al producto Exadia® solución de 0.5 mL/etanercept 25 mg y solución de 1 mL/etanercept 50 mg, se solicita aprobación de evaluación farmacológica, inserto versión F-2022-43868593-APN-DECBR#ANMAT e información para prescribir versión F-2022-43868750-APN-DECBR#ANMA allegados mediante Radicado No. 20231236746.

Presenta información preclínica comparativa del producto ENERCEPTAN GEMA BIOTECH con Enbrel®. Los estudios de farmacología, farmacodinamia, farmacocinética, toxicología a dosis única, repetida y tolerancia local, no dieron señales de seguridad que limitaran los estudios clínicos. Por la naturaleza del producto biotecnológico no fueron realizados otros estudios de toxicología.

Dentro del desarrollo clínico allega estudio CBS-GEB-ETA-01-14 abierto, aleatorizado, controlado, cruzado de dos periodos, comparativo, evaluó la farmacocinética entre los productos que contienen etanercept (Enerceptan®) jeringa prellenada, Gemabiotech S.A. versus el producto de referencia Enbrel® autoinyector después de la administración de 50 mg vía subcutánea dosis única en 60 voluntarios sanos. Los resultados evidenciaron parámetros farmacocinéticos similares en ambos medicamentos, dentro de los límites del 80%-125%.

Como soporte principal presenta estudio fase 3 GEMENE001 (NCT03332719) aleatorizado, de no inferioridad, ciego para el asesor, evaluó la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de 50 mg de Enerceptan® jeringa prellenada vs 50 mg de Enbrel® por autoinyector en combinación con metotrexato en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

severa activa en sujetos que no respondieron a terapia solo con metotrexato, durante 32 semanas. Las características demográficas fueron similares en ambos grupos. En la población por protocolo el grupo Eneceptan® lo conformaron 92 pacientes y el grupo Enbrel® 47 pacientes, el desenlace primario de ACR20 fue de 92.4% vs 93.6% respectivamente (diferencia de 1.2%, IC 95% -10.1%;7.6%). En la población por intención de tratar el grupo Eneceptan® lo conformaron 99 pacientes y el grupo Enbrel® 51 pacientes, el desenlace primario de ACR20 fue de 88.9% vs 90.26% respectivamente (diferencia de 1.3%, IC 95% -11.6%;8.9%). En ambos resultados el valor del límite inferior del intervalo de confianza del 95% estuvo dentro de los establecido de margen de no inferioridad de -12%. Otros desenlaces secundarios como ACR50 y ACR70, también dieron resultados de no inferioridad de Eneceptan® frente a Enbrel® a la semana 32. Otras variables como DAS28, respuesta EULAR, cuestionario de evaluación de salud (HAQ), evaluación de fatiga (FACIT), tiempo de beneficio, índice clínico y simplificado de actividad de la enfermedad (CDAI y SDAI), cuestionario sobre el deterioro de las actividades y la productividad laboral (WPAI), los resultados porcentuales nominales fueron similares entre Eneceptan® frente a Enbrel®. Para los medicamentos Eneceptan® y Enbrel® los eventos adversos se presentaron en el 34.3% vs 38%, dentro de los más frecuente fueron celulitis 4% vs 4%, dispepsia 3% vs 6%, aumento de enzimas hepáticas 4% vs 4%, enterocolitis 2% vs 4%, infección del tracto respiratorio superior 10.1% vs 2%, intolerancia a metotrexato 3% vs 2%, infección oral 2% vs 6%, infección tracto respiratorio inferior 16.2% vs 16%, infección urinaria 3% vs 8%, respectivamente. Los eventos adversos severos para Eneceptan® y Enbrel® fueron 4% vs 6%, angina 0% vs 2%, enfermedad inflamatoria pélvica aguda 0% vs 2%, respectivamente. Eventos adversos serios que conllevaron a la discontinuación del tratamiento fue de 2% en ambos grupos de tratamiento. Los eventos adversos relacionados con los medicamentos Eneceptan® y Enbrel® fueron de 32.3% vs 26%, se distingue absceso glúteo 1% vs 0%, enfermedad pélvica inflamatoria 0% vs 2%, angina 0% vs 2%, celulitis 3% vs 2%, tos 0% vs 2%, respectivamente, entre otras menos frecuentes. Con respecto a la inmunogenicidad se encontró a la semana 16 títulos de anticuerpos anti medicamento en 0% y 2% respectivamente y a la semana 32 el 2% y 2% de los pacientes desarrollaron títulos anti medicamentos respectivamente, sin ser específicos neutralizantes. La medición de anticuerpos antinucleares (ANA) en el grupo Eneceptan® fue del 33% vs Enbrel® 20.8%, ningún paciente desarrolló patología similar a lupus.

El estudio GEMENE002 de extensión de 104 semanas, un solo brazo con pacientes que finalizaron el estudio GEMENE001, evaluó la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de Eneceptan® 50 mg semanal en combinación con metotrexato en el tratamiento de artritis reumatoidea. Un grupo de tratamiento lo conformaron 93 pacientes que ya venían recibiendo Eneceptan® y un segundo grupo de 47 pacientes que hicieron el cambio de Enbrel® a Eneceptan® para un total de 141 pacientes que recibieron tratamiento hasta la semana 72. Un total de 14 pacientes discontinuaron el tratamiento, 6 de ellos por problemas de seguridad, de los cuales 4 fueron del grupo Eneceptan®/ Eneceptan® y 2 del grupo Enbrel®/Eneceptan®. Otro paciente adicional del grupo Enbrel® /Eneceptan® discontinuó la terapia por falta de eficacia. El análisis de Kaplan Meier estimó el tiempo de discontinuación en ambos grupos de tratamiento, el cual fue de 100.7 semanas en el grupo Eneceptan®/Eneceptan® vs 98.1 semanas en el grupo Enbrel® /Eneceptan®, sin significancia estadística ($\chi^2 = 0.623$; $p = 0.430$). La eficacia medida por la ACR20 en los grupos Eneceptan®/Eneceptan® y Enbrel®/Eneceptan® a la semana 104 fue de 89.2%

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

vs 87.2% respectivamente, con tendencia favorable para Enerceptan®/Enerceptan® en ACR50 (72% vs 70.2%) y ACR70 (55.9% vs 42.6%) respectivamente. Los eventos adversos para los grupos Enerceptan®/Enerceptan® y Enbrel®/Enerceptan® fue de 57% vs 48.2%, celulitis 4.3% vs 0%, infección respiratoria alta 16.1% vs 2.1%, infección urinaria 15.1% vs 4.3%, infección respiratoria baja 15.1% vs 2.1%. Los eventos adversos serios para los grupos Enerceptan®/Enerceptan® y Enbrel®/Enerceptan® fue de 6.5% vs 4.3%. Los resultados de inmunogenicidad no mostraron diferencias importantes en ambos brazos del estudio.

El estudio GEMENE003, abierto, no controlado, multicéntrico, retrospectivo, observacional de extensión de 156 semanas (3 años) para pacientes que finalizaron el estudio GEMENE002, evaluó la eficacia y seguridad de Enerceptan® en combinación con metrotexato en el tratamiento de artritis reumatoidea. En total se evaluaron las historias clínicas de 109 pacientes. Aunque en los documentos allegados no se encontró el estudio completo, reportan que el desenlace primario de tasa de sedimentación globular-DAS28 se mantuvo en los brazos Enerceptan®/Enerceptan® y Enbrel®/Enerceptan® ≤ 3.2 y ≤ 2.6 (pacientes en remisión) en la semana 156.

Adjunta PSUR con cortes de marzo 2019 a marzo 2022, con reportes de 20 eventos de farmacovigilancia que no dieron lugar a ninguna acción específica respecto a la seguridad, conservándose el balance favorable del beneficio/riesgo.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) versión 1.0 del PGR, se solicita:

1. Acoger el perfil de seguridad del producto de referencia aplicando la farmacovigilancia y medidas de minimización de riesgo respectivas.
2. Fortalecer el plan de gestión del riesgo con estrategias de farmacovigilancia activa que contemple la monitorización de los riesgos establecidos para la molécula etanercept.
3. Completar el formato de sometimiento a PGR con la información requerida en cada campo, cerciorándose que sea acorde con el PGR presentado.
4. Completar y corregir el PGR acorde al anexo técnico de la Resolución 213 de 2022 y presentarlo para el contexto colombiano y el producto que es sometido a aprobación.

3.2.6. MERIOFERT ® 150 IU

Expediente : 20263211
Radicado : 20231245227
Fecha : 15/09/2023
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada 1mL contiene: 150 IU de gonadotropina menopáusica humana (HMG)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

Estimulación de la maduración folicular.

Tratamiento de la esterilidad funcional femenina causada por anovulación o insuficiente secreción hipofisaria alternativa a la inducción de la ovulación en pacientes con infertilidad secundaria a ovarios poliquísticos o déficit en la producción de FSH. Previo estudio de la paciente que lleve una precisión diagnosticada.

Contraindicaciones:

Los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados, eliminando todos los casos cuya patología o condiciones particulares no garantizan una terapia exitosa. Esto es aplicable en los siguientes casos:

- Embarazo y lactancia.
- Menopausia prematura.
- Conocida Hipersensibilidad a las gonadotropinas o algunos de los excipientes.
- Insuficiencia primaria ovárica (hipergonadotrópica, hipogonadismo).
- Esterilidad con deterioro de maduración folicular normal (por ejemplo, debido a factores cervicales), excepto pacientes quienes forman parte de un programa médico de reproducción asistida.
- Quistes ováricos no debidos a síndrome de poliquísticos.
- Sangrado ginecológico de origen indeterminado.
- Insuficiencia ovárica hipergonadotrópica.
- Hiperprolactinemia
- Endocrinopatía de origen tiroideo o suprarrenal
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Tumor de glándula pituitaria o hipotálamo.

Precauciones y advertencias:**PRECAUCIONES**

Un tratamiento con gonadotropina debe ser dado exclusivamente por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de problemas de Fertilidad.

Cualquier otra causa de problemas de infertilidad debe ser antes (mecánica inmunológica o andrológica).

Por otra parte, se debe garantizar el acceso a los equipos necesarios para realizar los controles clínicos y endocrinológicos.

Antes de comenzar el tratamiento, se deben realizar minuciosas investigaciones de la infertilidad de los pacientes y sus quejas y excluir cualquiera otra posible contraindicación para el embarazo.

Ambos, el paciente y su pareja deben ser informados que un tratamiento de infertilidad con gonadotropinas podría incrementar el riesgo de hiperestimulación ovárica, embarazos múltiples y abortos espontáneos.

ADVERTENCIAS

En embarazos que se presenten después de inducción de la ovulación con preparados gonadotrópicos hay un riesgo aumentado de abortos y de partos múltiples por lo que se recomienda el control médico muy cercano.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas:

Irritación en el lugar de la inyección, se podría presentar fiebre en algunos casos raros. Podrían ocurrir síntomas gastrointestinales, inflamación, dolor abdominal y tensión mamaria. Un leve o moderado agrandamiento ovárico y formación de quistes de ovario también son posibles. Hiperestimulación ovárica severa es rara. En raros casos trombosis intravascular y embolia, así como oclusiones periféricas y cerebrales fueron asociados con el tratamiento con HMG/HCG, incluso si la hiperestimulación ovárica no ocurrió.

Interacciones:

FSH y LH son eliminadas en dos fases. En ambas fases la vida media biológica de FSH es más larga que la de LH. Los siguientes valores fueron encontrados en 5 pacientes sometidas a hipofisectomía:

- 1ra. fase: FSH - 4 horas, LH 20 minutos
- 2da. fase: FSH - 70 horas, LH 4 horas

La vida media de HCG es alrededor de dos días, sin embargo, después de reiteradas inyecciones i.m. de otra preparación de HCG no se detectó estimulación sistemática de actividad LH posiblemente porque la cantidad de HCG requerida para la preparación es muy limitada.

Vía de administración: Intramuscular - Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Meriofert puede ser administrado por inyección intramuscular o subcutánea.

Inducción de ovulación:

El fin del tratamiento es llevar un solo folículo de Graaf a la maduración en espacio de pocos días con una inyección de gonadotropina coriónica humana (HCG).

La maduración folicular es evaluada por controles hormonales y exámenes clínicos. Los controles hormonales incluyéndolos análisis de niveles de estrógeno en el plasma.

El examen clínico incluye la curva de la temperatura basal, la evacuación del moco cervical y la determinación del tamaño de los folículos por ultrasonido.

La administración de Meriofert se continuará hasta que los niveles de estrógeno y las dimensiones foliculares indiquen que la paciente está en la fase Preovulatoria: Plasma estrógeno 300-800 pg (1.1-2.9 pMol) / mL.

Diámetro aproximado del folículo dominante 18-22mm. Índice cervical de acuerdo con máster puntos de cada 12.

Estos dos planes de tratamiento son utilizados:

Plan 1: Administración diaria

La primera administración de 1 vial de Meriofert 150 UI i.m. o s.c. Debe aplicarse en el cuarto día a quinto día de la menstruación espontánea o inducida. El tratamiento de una dosis de 1 vial de

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Meriofert 150UI diario, debe durar por 7 a 12 días máximo o hasta que se obtenga una adecuada maduración folicular.

Cuando es usado conjuntamente con FSH, como sugieren un número de protocolos de tratamiento, la dosis de Meriofert debe ser reducida consecuentemente. El resultado es evaluado diariamente por ultrasonido y control de estrógeno.

Si el resultado deseado no es obtenido, el tratamiento puede ser discontinuado o seguir con una dosis de 2 viales/día.

Las dosis diarias excedentes de 150UI pueden ser administradas sólo cuando el paciente se mantiene permanentemente bajo control. La dosis más alta no debe exceder de 450UI de HMG (6 viales de Meriofert) al día. Si por el contrario los niveles de estrógeno en el plasma aumentan muy rápido (100% en 2-3 días). La dosis de Meriofert debe ser reducida en concordancia. 24 a 48 después de la última inyección de Meriofert, se puede administrar una única dosis de 5000 a 10000UI de HCG i.m., Siempre que los resultados clínicos y bioquímicos del tratamiento muestran una apropiada pero no excesiva estimulación folicular.

La ovulación generalmente se da 32 a 48 horas más tarde. En caso de falla, la administración de HCG puede repetirse.

Plan 2: Administración cada 2 días.

En este protocolo de tratamiento Meriofert es administrado cada dos días.

Todas las otras condiciones (inicio, duración monitoreo del tratamiento, administración de HCG) son las mismas que se describen en el Plan 1. La primera de los dos planes terapéuticos es comúnmente la más usada. La pareja debe ser avisada que debe tener relaciones sexuales diarias, comenzando el día antes de la administración de HCG hasta que la ovulación se manifieste. El aumento de la temperatura basal debe confirmarla. Si no ocurre embarazo a pesar de la ovulación, el tratamiento puede continuarse siguiendo el mismo protocolo por lo menos 2 cursos de tratamiento. Un curso de tratamiento a las dosis más altas debe ser seguido solo en caso de fallas persistentes y bajo un estricto monitoreo de ultrasonido y endocrinológico.

Inducción de un crecimiento folicular múltiple, durante una técnica médica de reproducción asistida.

La dosis de Meriofert debe ser adaptada a cada paciente de acuerdo con los resultados obtenidos de los controles hormonales diarios y por ultrasonido.

1ra. fase: administrar 150 a 300UI de Meriofert i.m. o s.c.

Diarios comenzando el tercer día del ciclo hasta obtener un suficiente crecimiento folicular. Si como se sugiere en varios protocolos, Meriofert es administrado junto con FSH la dosis del anterior debe ser reducida en concordancia.

2da. fase: La ovulación es inducida con una inyección de 5000 a 10000UI de HCG.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20231245227

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231245227 se solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario nuevo para gonadotropina menopáusica humana (HMG) polvo liofilizado para reconstituir a solución en concentración de 150 UI/ml (Meriofert® 150 IU), biosimilar, así mismo solicita aprobación de inserto. En la indicación: Estimulación de la maduración folicular (Tratamiento de la esterilidad funcional femenina causada por anovulación o insuficiente secreción hipofisaria alternativa a la inducción de la ovulación en pacientes con infertilidad secundaria a ovarios poliquísticos o déficit en la producción de FSH. Previo estudio de la paciente que lleve una precisión diagnosticada).

Presenta como soporte de seguridad y eficacia la información correspondiente a la documentación clínica de Merional® del que se diferencia por un nuevo enfoque en la purificación del ingrediente activo HMG, presenta ejercicio de comparabilidad que el interesado declara como abreviada, que incluye dos estudios clínicos de no inferioridad vs Menopur®: NCT01312766 (10EU/hMG02) y EudraCT Number 2005-000993-29 (04I/hMG10) que incluyeron 270 y 157 mujeres en tratamiento de reproducción asistida respectivamente, en los que se concluyó no inferioridad en la estimulación ovárica (número de oocitos recuperados) y similaridad en eventos adversos. También incluye dos estudio de bioequivalencia de dosis única, uno entre la administración subcutánea vs intramuscular del medicamento de la referencia (CRO-PK-00-30) y otro (CRO-PK-02-79) comparado con Menopur®, cada uno incluyó 18 mujeres sanas, en los que los parámetros evaluados permiten concluir bioequivalencia; y un estudio de eficacia NCT00464607 (00IF/hMG06) que incluyó 168 mujeres, en que compararon la administración subcutánea vs intramuscular, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de oocitos recuperados.

Adicionalmente allega informe periódico actualizado de seguridad (PSUR) de enero de 2013 a junio 30 de 2020, en el que señala que desde que se inició la comercialización se han realizado de 3'344'636 a 1'824'346 ciclos con este medicamento, sin que hayan surgido nuevas alertas de seguridad.

La Sala recomienda requerir al interesado en el sentido de ajustar en el inserto los siguientes apartados:

En el apartado 3 Cómo usar Meriofert traducir el párrafo final

(...) As soon as one follicle reaches the required development stage, the Meriofert treatment will be withheld and ovulation will be triggered with another hormone (chorionic gonadotropin, hCG).

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el apartado 4 Posibles efectos secundarios corregir la palabra duplicada

(...) Estómago hinchado o hinchado

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

3.2.7. VAXIGRIPTETRA® MULTIDOSIS

Expediente : 20260810
Radicado : 20231214212
Fecha : 11/08/2023
Interesado : SANOFI PASTEUR LTD.

Composición:

Virus de la influenza (inactivado, fraccionado), cada dosis de 0,5 mL contiene:

- Cepa: A/Sydney/5/2021 (H1N1) pdm09 – cepa análoga (A/Sydney/5/2021, SAN-013), 15 mcg.
- Cepa: A/Darwin/9/2021 (H3N2) – cepa análoga (A/Darwin/9/2021, IVR-228), 15 mcg.
- Cepa: B/Austria/1359417/2021 – cepa análoga (B/Michigan/01/2021, tipo salvaje), 15 mcg.
- Cepa: B/Phuket/3073/2013 – cepa análoga (B/Phuket/3073/2013, tipo salvaje), 15 mcg.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

VaxigripTetra está indicado para la inmunización activa de adultos y niños a partir de 6 meses de edad para prevenir la gripe causada por los dos subtipos virales de la gripe A y los dos tipos virales de la gripe B contenidos en la vacuna.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes, incluido el tiomersal, mencionados en la sección 6.1 o a cualquier compuesto que pudiera estar presente como traza, tales como huevo (ovoalbúmina, proteínas de pollo), neomicina, formaldehído y octoxinol-9. Se debe posponer la vacunación en caso de infección febril moderada o grave o de enfermedad aguda.

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.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Al igual que con todas las vacunas inyectables, es necesario disponer siempre de un tratamiento médico apropiado y vigilar al sujeto en caso de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

VaxigripTetra no debe administrarse en ningún caso por vía intravascular.

Al igual que con las demás vacunas administradas por vía intramuscular, esta vacuna debe administrarse con precaución en los sujetos que presentan trombocitopenia o un trastorno de coagulación ya que estos sujetos pueden sangrar después de una administración intramuscular. Se puede producir síncope (desmayo) como reacción psicógena a la inyección con una aguja después, incluso antes, de cualquier vacunación. Se deben poner en práctica medidas para prevenir cualquier lesión debida a un desmayo y ocuparse de las reacciones de síncope.

VaxigripTetra tiene como objetivo brindar protección contra las cepas del virus de la gripe a partir de las cuales se preparó la vacuna.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) y menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, prácticamente “sin potasio” y “sin sodio”. Como con todas las vacunas, la vacunación con VaxigripTetra puede no proteger a todas las personas vacunadas.

La respuesta de anticuerpos en los pacientes que presentan una inmunodepresión endógena o yatrógena puede ser insuficiente.

Interferencia con pruebas serológicas Ver sección 4.5.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No existe ningún dato procedente de estudios clínicos sobre el uso de VaxigripTetra en frasco multidosis en mujeres embarazadas. A nivel mundial, los datos limitados de uso de vacunas antigripales que contienen tiomersal, incluyendo Vaxigrip (vacuna antigripal trivalente de Sanofi Pasteur) en mujeres embarazadas no han permitido identificar problemas de seguridad.

Los datos de seguridad disponibles para las vacunas antigripales inactivadas son más importantes para el segundo y el tercer trimestre que para el primer trimestre. Los datos mundiales de utilización de vacunas antigripales inactivadas no indican anomalías para el feto ni para la madre que se puedan atribuir a la vacuna.

Esto es consistente con los resultados observados en un estudio clínico en el que se administró VaxigripTetra en jeringa (vacuna sin tiomersal) y Vaxigrip en jeringa (vacuna sin tiomersal) en mujeres embarazadas (ver secciones 4.8 y 5.1). Un estudio realizado en animales con VaxigripTetra que contiene tiomersal no reveló efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o el desarrollo posnatal precoz.

En consecuencia, el uso de VaxigripTetra puede considerarse durante el embarazo si fuera necesario.

Lactancia

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No existen datos sobre los efectos de la vacuna en recién nacidos/bebés que lactan de mujeres vacunadas con VaxigripTetra durante el periodo de lactancia. Se desconoce si la vacuna se excreta en la leche materna.

VaxigripTetra puede administrarse en mujeres durante la lactancia después de una evaluación de riesgos y beneficios.

Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad en seres humanos. Un estudio realizado en animales con VaxigripTetra que contiene tiomersal no reveló efectos nocivos sobre la fertilidad en hembras.

Reacciones adversas:

El perfil de tolerancia de VaxigripTetra en frasco multidosis (vacuna que contiene tiomersal) se basa en estudios realizados con VaxigripTetra en jeringa (vacuna sin tiomersal) apoyados por los datos de estudios clínicos efectuados con vacunas antigripales que contienen tiomersal: VaxigripTetra y Vaxigrip, en frasco multidosis.

a. Resumen del perfil de tolerancia

La tolerancia de VaxigripTetra en jeringa se evaluó a lo largo de seis ensayos clínicos durante los cuales 3.040 adultos de 18 a 60 años de edad, 1.392 personas mayores de más de 60 años de edad, y 429 niños de 9 a 17 años de edad recibieron una dosis de VaxigripTetra en jeringa, 884 niños de 3 a 8 años de edad recibieron una o dos dosis de VaxigripTetra en jeringa en función de sus antecedentes de vacunación antigripal y 1614 niños de 6 a 35 meses de edad recibieron dos dosis (0,5 mL) de VaxigripTetra en jeringa.

La mayoría de las reacciones surgieron en general en los 3 días siguientes a la vacunación y se resolvieron de forma espontánea de 1 a 3 días después de su aparición. Estas reacciones fueron de intensidad leve.

Para todas las poblaciones, incluida la totalidad del grupo de niños de 6 a 35 meses de edad, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron dolor en el lugar de la inyección (entre 52,8 % y 56,5 % en los niños de 3 a 17 años de edad y adultos, 26,8 % en niños de 6 a 35 meses de edad y 25,8 % en las personas mayores). En la subpoblación de niños de menos de 24 meses de edad, la reacción adversa informada con mayor frecuencia fue la irritabilidad (32,3 %).

En la subpoblación de niños de 24 a 35 meses de edad, la reacción adversa informada con mayor frecuencia fue el malestar (26,8 %).

Las otras reacciones adversas informadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron las siguientes:

- En los adultos: cefalea (27,8 %), mialgia (23 %) y malestar (19,2 %),
- En las personas mayores: cefalea (15,6 %) y mialgia (13,9 %),
- En los niños de 9 a 17 años de edad: mialgia (29,1 %), cefalea (24,7 %), malestar (20,3 %) e hinchazón en el lugar de la inyección (10,7 %),
- En los niños de 3 a 8 años de edad: malestar (30,7 %), mialgia (28,5 %), cefalea (25,7 %), hinchazón en el lugar de la inyección (20,5 %), eritema en el lugar de la inyección (20,4 %), induración en el lugar de la inyección (16,4 %), escalofríos (11,2 %).

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- En todos los niños de 6 a 35 meses de edad: fiebre (20,4 %) y eritema en el lugar de la inyección (17,2 %),
- En los niños de menos de 24 meses de edad: pérdida del apetito (28,9 %), llanto anormal (27,1 %), vómito (16,1 %) y somnolencia (13,9 %),
- En los niños de 24 a 35 meses de edad: cefalea (11,9 %) y mialgia (11,6 %).

Las reacciones adversas fueron, de manera general, menos frecuentes en las personas mayores que en los adultos y niños.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos a continuación resumen las frecuencias de las reacciones adversas registradas después de la vacunación con VaxigripTetra en jeringa durante ensayos clínicos y de la vigilancia posterior a la comercialización en todo el mundo.

Los eventos adversos están clasificados en términos de frecuencia según la siguiente convención:

Muy frecuente ($\geq 1/10$);
Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);
Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);
Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);
Muy rara ($1/10.000$).

Frecuencia no determinada (no se puede estimar según los datos disponibles): se han notificado reacciones adversas después de la comercialización de VaxigripTetra de manera espontánea. Como estas reacciones se han notificado de manera voluntaria de poblaciones de tamaño indeterminado, no es posible estimar su frecuencia de manera fiable.

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

Adultos y personas mayores

El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en:

- los datos provenientes de 3.040 adultos de 18 a 60 años de edad y de 1.392 personas mayores de más de 60 años de edad
- los datos provenientes de la vigilancia posterior a la comercialización en todo el mundo (*).

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Linfadenopatía ⁽¹⁾	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad ⁽¹⁾ , reacciones alérgicas tales como angioedema ⁽¹⁾ , dermatitis alérgica ⁽¹⁾ , prurito generalizado ⁽¹⁾ , urticaria ⁽¹⁾ , prurito ⁽²⁾ , eritema	Rara

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
Reacciones anafilácticas	Indeterminada *
Trastornos del sistema nervioso	
Cefaleas	Muy frecuente
Sensación de vértigo ⁽³⁾	Poco frecuente
Parestesia, somnolencia	Rara
Trastornos vasculares	
Sofocos ⁽⁴⁾	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Disnea ⁽³⁾	Rara
Trastornos gastrointestinales	
Diarreas, náuseas ⁽⁵⁾	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hiperhidrosis	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Mialgias	Muy frecuente
Artralgias ⁽¹⁾	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Malestar ⁽⁶⁾ Dolor en el lugar de la inyección	Muy frecuente
Escalofríos, fiebre ⁽²⁾ Eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección	Frecuente
Fatiga Equimosis en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, calor en el lugar de la inyección	Poco frecuente
Astenia, síndrome pseudogripal Incomodidad en el lugar de la inyección ⁽¹⁾	Rara

(1) En adultos (2) Poco frecuente en personas mayores (3) Rara en adultos (4) En personas mayores (5) Rara en personas mayores (6) Frecuente en personas mayores

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Población pediátrica

El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en:

- los datos provenientes de 429 niños de 9 a 17 años de edad que recibieron una dosis de VaxigripTetra en jeringa y de 884 niños de 3 a 8 años de edad que recibieron una o dos dosis de VaxigripTetra en jeringa en función de sus antecedentes de vacunación antigripal
- los datos provenientes de la vigilancia posterior a la comercialización en todo el mundo (*)

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Trombocitopenia ⁽¹⁾	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario	
Reacciones alérgicas, incluidas las anafilácticas	Indeterminada*
Trastornos psiquiátricos	
Gemidos ⁽²⁾ , agitación ⁽²⁾	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefaleas	Muy frecuente
Sensación de vértigo ⁽²⁾	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Diarreas, vómitos ⁽²⁾ , dolor en la zona abdominal superior ⁽²⁾	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Mialgias	Muy frecuente
Artralgias ⁽²⁾	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Malestar, escalofríos ⁽³⁾ Dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección ⁽³⁾ , induración en el lugar de la inyección ⁽³⁾	Muy frecuente
Fiebre Equimosis en el lugar de la inyección	Frecuente
Fatiga ⁽²⁾ Calor en el lugar de la inyección ⁽²⁾ , prurito en el lugar de la inyección ⁽⁴⁾	Poco frecuente

(1) Informada en un niño de 3 años de edad (2) Informados en niños de 3 a 8 años de edad (3) Frecuente en niños de 9 a 17 años de edad (4) Informados en niños de 9 a 17 años de edad

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en:

- los datos que provienen de 1614 niños de 6 a 35 meses de edad que recibieron dos dosis de VaxigripTetra en jeringa.
- los datos provenientes de la vigilancia posterior a la comercialización en todo el mundo (*)

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad	Poco frecuente
Reacciones alérgicas como prurito generalizado, erupción papulosa	Rara
Reacciones anafilácticas	Indeterminada*
Trastornos del sistema nervioso	
Cefaleas ⁽¹⁾	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Vómitos ⁽²⁾	Muy frecuente
Diarreas	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Mialgias ⁽³⁾	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Irritabilidad ⁽⁴⁾ , pérdida del apetito ⁽⁴⁾ , llanto anormal ⁽⁵⁾ , malestar ⁽³⁾ , fiebre, somnolencia ⁽⁵⁾	Muy frecuente
Dolor/sensibilidad en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección	
Escalofríos ⁽¹⁾ Induración en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, equimosis en el lugar de la inyección	Frecuente
Síndrome pseudogripal Erupción en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección	Rara

- (1) Informados en niños de 24 meses de edad y más (2) Poco frecuentes en niños de 24 meses de edad y más (3) Raros en niños de menos de 24 meses de edad (4) Raros en niños de 24 meses de edad y más (5) Informados en niños de menos de 24 meses de edad

En los niños de 6 meses a 8 años de edad, el perfil de tolerancia de VaxigripTetra fue el mismo después de la primera y la segunda inyección, con una tendencia a una incidencia menor de reacciones adversas después de la segunda inyección con respecto a la primera en niños de 6 a 35 meses de edad.

Se realizó un estudio clínico aleatorizado suplementario en México con VaxigripTetra en frasco multidosis (vacuna que contiene tiomersal) y VaxigripTetra en jeringa (vacuna sin tiomersal) en niños de 6 meses a 17 años de edad: 122 niños de 9 a 17 años de edad recibieron una dosis de VaxigripTetra en frasco multidosis o VaxigripTetra en jeringa, 58 niños de 3 a 8 años de edad y

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

117 niños de 6 a 35 meses de edad recibieron dos dosis de VaxigripTetra en frasco multidosis o de VaxigripTetra en jeringa.

No se identificó ningún problema de seguridad después del uso de la vacuna que contiene tiomersal.

El perfil de tolerancia de VaxigripTetra en frasco multidosis fue globalmente comparable al perfil de tolerancia de VaxigripTetra en jeringa en niños de 3 a 17 años de edad.

En niños de 6 a 35 meses de edad, la frecuencia de reacciones adversas sistémicas solicitadas fue más elevada en el grupo que recibió VaxigripTetra en frasco multidosis que en el grupo que recibió VaxigripTetra en jeringa. Las diferencias más importantes entre los dos grupos de vacuna se observaron en cuanto a:

– llanto anormal (63 % [17/27 niños] contra el 32,4 % [12/37 niños]) y fiebre (38,5 % [10/26 niños] contra 16,2 % [6/37 niños]) en niños de 6 a 23 meses de edad.

– mialgias (34,8 % [8/23 niños] contra 11,8 % [2/17 niños]), fiebre (30,4 % [7/23 niños] contra 17,6 % [3/17 niños]), cefaleas (17,4 % [4/23 niños] contra 5,9 % [1/17 niños]) y escalofríos (17,4 % [4/23 niños] contra 0 % [0/17 niños]) en niños de 24 a 35 meses de edad.

No se observó ninguna diferencia en términos de gravedad de las reacciones adversas.

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Esta vacuna contiene tiomersal (un componente organomercurial) como conservante y en consecuencia pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad (ver la sección 4.3).

d. Eventos adversos

Los siguientes eventos adversos se han informado después de la comercialización de Vaxigrip. No se ha establecido una relación causal con VaxigripTetra en jeringa.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Trombocitopenia transitoria (1), linfadenopatía (1).

- Trastornos del sistema nervioso

Parestesia (1), síndrome de Guillain-Barré (SGB), neuritis, neuralgia, convulsiones, encefalomiелitis.

- Trastornos vasculares

Vasculitis, tales como púrpura de Henoch-Schönlein, con afección renal transitoria en algunos casos.

(1) Estos eventos adversos se notificaron durante los ensayos clínicos con VaxigripTetra en jeringa solo en algunos grupos de edad (ver Lista tabulada de reacciones adversas).

e. Otras poblaciones especiales

El perfil de tolerancia de VaxigripTetra en jeringa (sin tiomersal) observado en un número limitado de sujetos que presentan comorbilidad incluso en los estudios clínicos no difiere del observado en la población general. Además, los estudios realizados con Vaxigrip en jeringa (sin tiomersal) en pacientes que han tenido un trasplante de riñón y pacientes asmáticos no mostraron ninguna diferencia importante en términos del perfil de tolerancia de Vaxigrip en estas poblaciones en comparación con la población mundial.

Mujeres embarazadas

Durante un estudio clínico realizado en mujeres embarazadas en Finlandia se administraron VaxigripTetra en jeringa (vacuna sin tiomersal) y Vaxigrip en jeringa (vacuna sin tiomersal) a mujeres embarazadas en el segundo o tercer trimestre (230 embarazos expuestos y 231 nacimientos vivos para VaxigripTetra y 116 embarazos expuestos y 119 nacimientos vivos para Vaxigrip).

Las frecuencias de reacciones locales y sistémicas solicitadas informadas en los 7 días posteriores a la administración de VaxigripTetra en jeringa, fueron comparables a las informadas para la población adulta (excluyendo las mujeres embarazadas) durante los estudios clínicos realizados con VaxigripTetra en jeringa, aunque fueron más altas para algunas reacciones adversas (dolor en el lugar de la inyección, malestar, escalofríos, dolores de cabeza, mialgias).

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 directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia ó a Sanofi por cualquiera de las siguientes vías: En Colombia, al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) y al Programa de Farmacovigilancia de Sanofi Pasteur S.A (farmacovigilancia.colombia@sanofi.com).

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con VaxigripTetra. Con base en la experiencia clínica adquirida con Vaxigrip, VaxigripTetra puede ser administrada al mismo tiempo que otras vacunas. Deben usarse lugares de inyección distintos y agujas diferentes en caso de administración concomitante.

La respuesta inmunitaria puede verse reducida si el paciente está recibiendo un tratamiento inmunosupresor.

Tras la vacunación antigripal, se han observado resultados falsamente positivos de las pruebas serológicas que utilizan el método ELISA para detectar los anticuerpos contra HIV1, hepatitis C, y sobre todo HTLV1. La técnica Western Blot descarta los resultados falsamente positivos de las pruebas ELISA. Los resultados falsamente positivos podrían deberse a la respuesta de IgM inducida por la vacuna.

Vía de administración: IM – Intramuscular SC - Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Según la experiencia clínica adquirida con la vacuna trivalente, la revacunación anual con la vacuna antigripal se recomienda dada la duración de la inmunidad conferida por la vacuna y porque las cepas del virus gripal en circulación pueden cambiar de un año a otro.

Adultos: una dosis de 0,5 mL

Poblaciones especiales:

Población pediátrica

- Niños de 6 meses a 17 años de edad: una dosis de 0,5 mL.
- En los niños menores de 9 años de edad que no han sido vacunados anteriormente, deberá administrarse una segunda dosis de 0,5 mL después de un intervalo de al menos 4 semanas.
- Niños de menos de 6 meses de edad: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de VaxigripTetra. No se dispone de ningún dato.

Forma de administración

La vacuna debe inyectarse por vía intramuscular o subcutánea. La inyección intramuscular se realiza de preferencia en la región anterolateral del muslo (o en el músculo deltoides si la masa muscular es suficiente) en niños de 6 a 35 meses de edad, o en el músculo deltoides en niños a partir de 36 meses y en adultos.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar este medicamento Para consultar las instrucciones de la preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión 1.0 Julio 2023 allegada mediante radicado No. 20231214212
- Instructivo de uso versión 1.0 Julio 2023 allegado mediante radicado No. 20231214212

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231214212 se solicita evaluación farmacológica para la vacuna Vaxigrip Tetra® multidosis para registro nuevo. Producto biológico natural tetravalente con aislamientos inactivados cultivados en huevos embrionados.

Así mismo, solicita aprobación de insertos e información para prescribir versión 1.0 Julio 2023 allegados mediante radicado No. 20231214212

El medicamento en referencia ha sido evaluado previamente desde el punto de vista farmacológico por la Sala, con concepto favorable. En esta ocasión viene en presentación “Multidosis de 5 mL cada uno, cada vial contiene 10 dosis de 0,5 mL”. El interesado

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

menciona en la argumentación sobre esta presentación: “El desarrollo farmacéutico de la presentación en viales multidosis de la vacuna antigripal tetravalente (QIV) se basa en la presentación en jeringa QIV con la adición de un conservante (tiomersal)” ...“La vacuna tetravalente contra la Influenza está indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 6 meses de edad para la prevención de la enfermedad gripal causada por los dos subtipos del virus de la Influenza A y los dos tipos de virus de la Influenza B contenidos en la vacuna”. Anexa certificados, información de calidad, información de estudios preclínicos y clínicos completa.

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

3.2.8. HAEMOCOMPLETTAN ® P 1G

Expediente : 20219302
Radicado : 20211291047 / 20231160050
Fecha : 16/06/2023
Interesado : CSL BEHRING GMBH

Composición: Fibrinógeno Humano 1G Polvo Liofilizado.

El producto reconstituido con 50 ml de agua para inyectables contiene aproximadamente 20 mg/ml de fibrinógeno humano.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento o prevención de la diátesis hemorrágica en

- Hipo, dis y afibrinogenemia congenitas
- Hipofibrinogenemia adquirida debido a
 - Trastornos de la síntesis en las lesiones graves del parenquima hepático
 - Aumento del consumo intravascular, por ejemplo, debido a coagulación intravascular diseminada, o hiperfibrinólisis
 - Aumento de la pérdida de sangre

Los cuadros clínicos más importantes que pueden asociarse a un síndrome de desfibrilación son las complicaciones obstétricas, las leucemias agudas, especialmente la leucemia promielocítica, la cirrosis hepática, las intoxicaciones, las lesiones/quemaduras extensas, la hemolisis tras transfusiones defectuosas, las intervenciones quirúrgicas, las infecciones, la septicemia, todas las formas de choque y los tumores, especialmente de pulmón, páncreas, útero y próstata.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes. Trombosis manifiesta o infarto de miocardio, excepto en casos de hemorragia potencialmente mortal.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Precauciones y advertencias:

Existe un riesgo de trombosis cuando los pacientes con deficiencia congénita son tratados con concentrado de fibrinógeno humano, especialmente cuando se administran dosis altas o dosis repetidas. A los pacientes que reciben concentrado de fibrinógeno humano se les debe hacer un seguimiento riguroso para detectar signos o síntomas de trombosis.

El beneficio potencial del tratamiento con concentrado de fibrinógeno humano debe sopesarse frente al riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con arteriopatía coronaria o infarto de miocardio, o hepatopatías, antes y después de la cirugía, en neonatos o en pacientes con riesgo de tromboembolia o coagulación intravascular diseminada. También se aconseja precaución y seguimiento riguroso.

La hipofibrinogenemia adquirida se asocia a concentraciones plasmáticas bajas de todos los factores de coagulación (no solamente del fibrinógeno) y de los inhibidores. Por lo tanto, se debe considerar el tratamiento con productos hemoderivados que contengan factores de coagulación (con o sin la administración de un concentrado de fibrinógeno).

Es esencial un seguimiento riguroso del sistema de coagulación. Si se producen reacciones alérgicas/anafilácticas, hay que suspender inmediatamente la inyección/perfusión.

En caso de choque anafiláctico, se deben seguir las directrices medicas actuales para el tratamiento del choque. En el caso del tratamiento de reposición con factores de coagulación, se han observado reacciones a los anticuerpos en otras enfermedades carenciales.

Reacciones adversas:

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla combina las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización.

Las frecuencias de la tabla siguiente se basan en los análisis de dos ensayos clínicos patrocinados por la compañía y controlados con placebo sobre cirugía aortica con o sin otros procedimientos quirúrgicos [BI3023_2002 (N = 61) y BI3023_3002 (N = 152)] y se calcularon de acuerdo con las siguientes convenciones:

muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

En el caso de los efectos adversos espontáneos notificados después de la autorización de comercialización, la frecuencia se consideró desconocida. Debido a que estos estudios se realizaron solo en la población limitada de la cirugía aortica, es posible que las reacciones adversas observadas en estos estudios no representen las frecuencias observadas en la práctica clínica.

Se desconocen las frecuencias para las reacciones adversas en situaciones clínicas fuera de la indicación del estudio.

Clasificación por Órganos y Sistemas MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia (En la cirugía aórtica con o sin otras medidas quirúrgicas)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Muy Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones anafilácticas (incluido el choque anafiláctico)	Poco frecuentes
	Reacciones alérgicas (incluida urticaria generalizada, ronchas, dificultad para respirar, angioedema, taquicardia, náuseas, vómitos, escalofríos, fiebre,	No conocida
	opresión en el pecho, tos, hipotensión)	
Trastornos vasculares	Complicación tromboembólica	Frecuentes**

* En casos aislados con desenlace mortal.

** Según los resultados de dos ensayos clínicos (cirugía aórtica con o sin otros procedimientos quirúrgicos), la incidencia combinada de tromboembolia fue menor en los sujetos tratados con fibrinógeno (N = 8; 7,4 %) que en el grupo de placebo (N = 11; 10,4 %).

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Infusión Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la coagulación.

Posología

La posología y la duración del tratamiento de reposición dependen de la gravedad de la deficiencia de fibrinógeno, la localización y la magnitud de la hemorragia, y el estado clínico del paciente. El nivel de fibrinógeno (funcional) debe determinarse para calcular la dosis de cada paciente. La dosis y la frecuencia de uso deben determinarse según cada paciente mediante la determinación periódica de la concentración de fibrinógeno plasmático, así como por medio del control continuo del estado clínico del paciente y de otros tratamientos de reposición.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las concentraciones normales de fibrinógeno en plasma oscilan entre 1,5 g/l y 4,5 g/l. El nivel crítico de fibrinógeno plasmático, a partir del cual puede producirse una hemorragia, es de aproximadamente 0,5 g/l a 1,0 g/l. En el caso de las intervenciones quirúrgicas importantes, es esencial un seguimiento riguroso del tratamiento de reposición mediante pruebas de coagulación.

1. Profilaxis en pacientes con hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia o afibrinogenemia congénita con tendencia a la hemorragia

Para evitar una hemorragia excesiva durante la cirugía, se recomienda un tratamiento profiláctico para elevar la concentración de fibrinógeno a 1 g/l y mantenerlo en este nivel hasta la hemostasia. La concentración de fibrinógeno debe mantenerse en 0,5 g/l hasta que se complete la curación de la herida. En caso de intervención quirúrgica o de tratamiento de una hemorragia aguda, la dosis debe calcularse como sigue: $Dosis (g) = (nivel\ plasmático\ deseado [g/l] - nivel\ plasmático\ medido [g/l]) \times 1/recuperación [g/l / g/kg] \times peso\ corporal [kg]$.

La pauta posológica posterior (dosis y frecuencia de las inyecciones) debe ajustarse según el estado clínico del paciente y los resultados analíticos. La semivida biológica del fibrinógeno es de 3 a 4 días.

Mientras no haya gasto, no suelen ser necesarias las administraciones repetidas de fibrinógeno humano. Debido a la acumulación que se produce con el uso repetido durante la profilaxis, la dosis y la frecuencia deben adaptarse a cada paciente según los objetivos terapéuticos.

2. Tratamiento de las hemorragias

Adultos

En general, deben administrarse inicialmente 2 g (o 30 mg/kg de peso corporal) para la hemorragia perioperatoria, con perfusiones posteriores según sea necesario. En caso de hemorragia grave, por ejemplo, en caso de uso obstétrico/desprendimiento de la placenta, pueden ser necesarias grandes cantidades (4 g a 8 g) de fibrinógeno.

Niños

La dosis debe determinarse según el peso corporal y las necesidades clínicas y suele ser de 20 mg/kg a 30 mg/kg.

Condición de venta: Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002125 emitido mediante Acta No.12 de 2022 numeral 3.2.1. 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 Radicados 20211291047 / 20231160050, se presenta respuesta al Auto No. 2023002125 emitido mediante Acta No.12 de 2022 numeral 3.2.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario, en el concepto de la Sala se recomendó ajustar la

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

indicación así “...*Tratamiento y profilaxis de sangrado en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita con tendencia al sangrado. Como terapia complementaria alternativa al crioprecipitado en el manejo de hemorragia severa no controlada con sangre total o plasma fresco y evidencia de hipofibrinogenemia adquirida, por ejemplo: Incremento en consumo de fibrinógeno asociado con hemorragias potencialmente mortales no controladas en complicaciones obstétricas, cirugía o trauma*”; adicionalmente se hicieron requerimientos de calidad detallados en el acto administrativo.

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

Composición: Fibrinógeno Humano 1G Polvo Liofilizado.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de sangrado en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita con tendencia al sangrado.

Como terapia complementaria alternativa al crioprecipitado en el manejo de hemorragia severa no controlada con sangre total o plasma fresco y evidencia de hipofibrinogenemia adquirida, por ejemplo:

Incremento en consumo de fibrinógeno asociado con hemorragias potencialmente mortales no controladas en complicaciones obstétricas, cirugía o trauma.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes. Trombosis manifiesta o infarto de miocardio, excepto en casos de hemorragia potencialmente mortal.

Precauciones y advertencias:

Existe un riesgo de trombosis cuando los pacientes con deficiencia congénita son tratados con concentrado de fibrinógeno humano, especialmente cuando se administran dosis altas o dosis repetidas. A los pacientes que reciben concentrado de fibrinógeno humano se les debe hacer un seguimiento riguroso para detectar signos o síntomas de trombosis. El beneficio potencial del tratamiento con concentrado de fibrinógeno humano debe sopesarse frente al riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con arteriopatía coronaria o infarto de miocardio, o hepatopatías, antes y después de la cirugía, en neonatos o en pacientes con riesgo de tromboembolia o coagulación intravascular diseminada. También se aconseja precaución y seguimiento riguroso.

La hipofibrinogenemia adquirida se asocia a concentraciones plasmáticas bajas de todos los factores de coagulación (no solamente del fibrinógeno) y de los inhibidores. Por lo tanto, se debe considerar el tratamiento con productos hemoderivados que contengan factores de coagulación (con o sin la administración de un concentrado de fibrinógeno).

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Es esencial un seguimiento riguroso del sistema de coagulación. Si se producen reacciones alérgicas/anafilácticas, hay que suspender inmediatamente la inyección/perfusión.

En caso de choque anafiláctico, se deben seguir las directrices medicas actuales para el tratamiento del choque. En el caso del tratamiento de reposición con factores de coagulación, se han observado reacciones a los anticuerpos en otras enfermedades carenciales.

Reacciones adversas:

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla combina las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización.

Las frecuencias de la tabla siguiente se basan en los análisis de dos ensayos clínicos patrocinados por la compañía y controlados con placebo sobre cirugía aortica con o sin otros procedimientos quirúrgicos [BI3023_2002 (N = 61) y BI3023_3002 (N = 152)] y se calcularon de acuerdo con las siguientes convenciones:

muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

En el caso de los efectos adversos espontáneos notificados después de la autorización de comercialización, la frecuencia se consideró desconocida. Debido a que estos estudios se realizaron solo en la población limitada de la cirugía aortica, es posible que las reacciones adversas observadas en estos estudios no representen las frecuencias observadas en la práctica clínica.

Se desconocen las frecuencias para las reacciones adversas en situaciones clínicas fuera de la indicación del estudio.

Clasificación por Órganos y Sistemas MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia (En la cirugía aórtica con o sin otras medidas quirúrgicas)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Muy Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones anafilácticas (incluido el choque anafiláctico)	Poco frecuentes
	Reacciones alérgicas (incluida urticaria generalizada, ronchas, dificultad para respirar, angioedema, taquicardia, náuseas, vómitos, escalofríos, fiebre,	No conocida
	opresión en el pecho, tos, hipotensión)	
Trastornos vasculares	Complicación tromboembólica	Frecuentes**

* En casos aislados con desenlace mortal.

** Según los resultados de dos ensayos clínicos (cirugía aórtica con o sin otros procedimientos quirúrgicos), la incidencia combinada de tromboembolia fue menor en los sujetos tratados con fibrinógeno (N = 8; 7,4 %) que en el grupo de placebo (N = 11; 10,4 %).

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Infusión Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la coagulación.

Posología

La posología y la duración del tratamiento de reposición dependen de la gravedad de la deficiencia de fibrinógeno, la localización y la magnitud de la hemorragia, y el estado clínico del paciente. El nivel de fibrinógeno (funcional) debe determinarse para calcular la dosis de cada paciente. La dosis y la frecuencia de uso deben determinarse según cada paciente mediante la determinación periódica de la concentración de fibrinógeno plasmático, así como por medio del control continuo del estado clínico del paciente y de otros tratamientos de reposición.

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las concentraciones normales de fibrinógeno en plasma oscilan entre 1,5 g/l y 4,5 g/l. El nivel crítico de fibrinógeno plasmático, a partir del cual puede producirse una hemorragia, es de aproximadamente 0,5 g/l a 1,0 g/l. En el caso de las intervenciones quirúrgicas importantes, es esencial un seguimiento riguroso del tratamiento de reposición mediante pruebas de coagulación.

1. Profilaxis en pacientes con hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia o afibrinogenemia congénita con tendencia a la hemorragia

Para evitar una hemorragia excesiva durante la cirugía, se recomienda un tratamiento profiláctico para elevar la concentración de fibrinógeno a 1 g/l y mantenerlo en este nivel hasta la hemostasia. La concentración de fibrinógeno debe mantenerse en 0,5 g/l hasta que se complete la curación de la herida. En caso de intervención quirúrgica o de tratamiento de una hemorragia aguda, la dosis debe calcularse como sigue: $Dosis (g) = (nivel\ plasmático\ deseado [g/l] - nivel\ plasmático\ medido [g/l]) \times 1/recuperación [g/l / g/kg] \times peso\ corporal [kg]$.

La pauta posológica posterior (dosis y frecuencia de las inyecciones) debe ajustarse según el estado clínico del paciente y los resultados analíticos. La semivida biológica del fibrinógeno es de 3 a 4 días.

Mientras no haya gasto, no suelen ser necesarias las administraciones repetidas de fibrinógeno humano. Debido a la acumulación que se produce con el uso repetido durante la profilaxis, la dosis y la frecuencia deben adaptarse a cada paciente según los objetivos terapéuticos.

2. Tratamiento de las hemorragias

Adultos

En general, deben administrarse inicialmente 2 g (o 30 mg/kg de peso corporal) para la hemorragia perioperatoria, con perfusiones posteriores según sea necesario. En caso de hemorragia grave, por ejemplo, en caso de uso obstétrico/desprendimiento de la placenta, pueden ser necesarias grandes cantidades (4 g a 8 g) de fibrinógeno.

Niños

La dosis debe determinarse según el peso corporal y las necesidades clínicas y suele ser de 20 mg/kg a 30 mg/kg.

Condición de venta: Uso institucional

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

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 4,2 del producto Haemocomplettan se considera que:

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Los datos y documentación entregados por el titular de registro sanitario dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. Se aprueba el PGR respectivo. 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.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1 ERELZI® SOLUCION INYECTABLE 50 MG/ML

Expediente : 20192039
Radicado : 20201207327
Fecha : 6/11/2020
Interesado : SANDOZ GMBH

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto del Acta No. 9 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.2.1. en lo que respecta a que la Sala considera que en cuanto a la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2021, numeral 3.2.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar por aspectos del Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que se detallarán en el acto administrativo.

Se solicita aclarar el anterior concepto y emitir un concepto aprobatorio dado que el Grupo de Farmacovigilancia no tuvo en cuenta unos alcances donde el interesado presentó información que fue necesaria para aprobar Plan de Gestión de Riesgo (PGR), en ese orden de ideas el Plan de Gestión de Riesgos fue aprobado por el Grupo de Farmacovigilancia y por ende también se debe aprobar la información farmacológica del producto ERELZI®.

CONCEPTO: Revisada la solicitud La Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido en el Acta No. 04 de 2021, numeral 3.2.3., en el sentido de aprobar la información farmacológica y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR).

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

Composición: Cada 0.5 ml contiene 25 mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

Artritis reumatoide

ERELZI® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa. ERELZI® puede iniciarse en combinación con metotrexato o ser utilizado solo.

ERELZI® puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) ha sido inadecuada, incluido el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

Artritis juvenil idiopática

Etanercept está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a uno o más DMARD ha sido inadecuada. Tratamiento de poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato. Tratamiento de artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

ERELZI® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica.

ERELZI® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

ERELZI® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica ERELZI® está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella.

Psoriasis en placas

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ERELZI® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años) con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

Psoriasis pediátrica en placas

ERELZI® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que se han controlado inadecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleran esta clase de terapias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis.

El tratamiento con ERELZI® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas

Precauciones y advertencias:

Infecciones:

Durante la utilización de Erelzi® se han reportado infecciones serias, que incluyen sepsis y tuberculosis (TB). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Estas infecciones se produjeron por bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluidos protozoos).

También se han reportado infecciones oportunistas (incluidas listeriosis y legionelosis).

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Etanercept deben ser monitorizados cuidadosamente. La administración de Etanercept debe discontinuarse si el paciente desarrolla una infección seria. Debe tenerse especial cautela cuando se considere el uso de Etanercept en pacientes con historia de infecciones crónicas, recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer el paciente a infecciones.

Tratamiento concurrente con anakinra: La administración concomitante de Etanercept y anakinra ha sido asociada con aumento del riesgo de infecciones serias y neutropenia. No se ha demostrado aumento de los beneficios clínicos de esta combinación, por lo que su uso no es recomendado.

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Etanercept ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto, no se recomienda su uso.

Granulomatosis de Wegener: En un estudio controlado con placebo con 180 pacientes que padecían de Granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento estándar (incluidas la ciclofosfamida y altas dosis de esteroides) no fue más efectiva que el tratamiento estándar solo. El grupo de pacientes que recibieron Etanercept experimentaron más neoplasias no cutáneas de varios tipos, que el grupo de pacientes

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que recibieron el tratamiento estándar solo. No está recomendado el uso de etanercept para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener.

Hepatitis alcohólica: En un estudio con 48 pacientes hospitalizados tratados con Etanercept o placebo por hepatitis alcohólica moderada a severa [puntaje medio de acuerdo con el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) = 25], Etanercept no fue eficaz y después de 6 meses la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Etanercept fue significativamente más alta.

Los pacientes mayores de 65 años de edad y los que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica antifúngica debe considerarse en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Existe un posible riesgo de aparición de linfoma hepatoesplénico de células T y cáncer de piel diferentes a melanomas con el uso de los inhibidores de los factores de necrosis tumoral.

Información adicional para los pacientes:

- Los Bloqueadores TNF alfa pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.
- Los pacientes deben informar a su médico si están siendo tratados por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.
- Los pacientes deben leer la guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de un TNF alfa
- Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores TNF alfa

Información adicional para los profesionales de la salud

**** Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF alfa están en mayor riesgo de desarrollar infecciones serias que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.**

****El riesgo de infección con los patógenos bacterianos Legionella y Listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.**

**** Los riesgos y los beneficios de los bloqueadores de TNF alfa se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección.**

****Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.**

****Antes de iniciar los bloqueadores de TNF alfa y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.**

****Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores de TNF alfa**

****La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.**

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

****Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la Guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.**

Precauciones

Reacciones alérgicas: Se han reportado reacciones alérgicas asociadas con la administración de Etanercept. Si ocurre cualquier reacción alérgica o anafiláctica, la terapia con Etanercept debe discontinuarse inmediatamente.

Inmunosupresión: Las terapias anti-TNF, como Etanercept, pueden afectar las defensas huésped contra infecciones y las neoplasias malignas debido a que el TNF actúa como mediador en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta celular inmune.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos y hematopoyéticos (excluidos cánceres de piel) Se han recibido reportes durante el período post-comercialización sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. En las fases controladas de los estudios clínicos con antagonistas-TNF, se observaron más casos de linfoma en pacientes que recibieron un antagonista-TNF comparados con los pacientes de control. Sin embargo, la aparición de casos fue poco frecuente, y el período de investigación de los pacientes del grupo placebo fue menor que el de los pacientes que recibieron la terapia con el antagonista-TNF. Se informaron casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas TNF, existe un riesgo incrementado de eventos de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad y de larga duración, la cual complica la estimación del riesgo. Análisis posteriores de los ensayos clínicos de artritis reumatoide con Etanercept no han confirmado ni excluido aumento del riesgo de neoplasias malignas.

Las neoplasias malignas (en particular los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin) algunas mortales, se han reportado en niños y adolescentes que recibieron tratamiento con antagonistas del TNF incluido Etanercept. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo simultáneamente inmunosupresores.

Con base en el conocimiento actual, no se puede descartar un posible riesgo para el desarrollo de linfomas u otro tipo de tumores malignos hematopoyéticos o sólidos en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Cánceres de piel

Se han reportado cánceres de piel melanocítico y no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF que incluían a Etanercept. Se han reportado muy infrecuentemente casos poscomercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept. Se recomiendan exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel. Al combinar los resultados de las partes controladas de los estudios clínicos con Etanercept, comparados con el grupo de placebo, la mayoría de los casos de CPNM se observaron en pacientes que recibían Etanercept, en particular los pacientes con psoriasis.

Reacciones hematológicas:

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Han sido reportados raros casos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplásica, algunos casos con desenlace mortal en pacientes tratados con Etanercept. Se debe ejercer especial precaución en pacientes tratados con Etanercept con historia previa de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes deben ser alertados que si desarrollan síntomas o signos que sugieran discrasia sanguínea o infecciones (ejemplo: fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con Etanercept deberán consultar al médico en forma inmediata. Se deberá investigar a estos pacientes en forma urgente incluyéndose un cuadro hemático completo entre las medidas diagnósticas. Si se confirmara la presencia de una discrasia sanguínea se deberá discontinuar la administración de Etanercept.

Formación de autoanticuerpos: El tratamiento con Etanercept puede estar asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes.

Vacunas: En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con artritis psoriásica, 184 pacientes recibieron también una vacuna neumocócica polisacárida multivalente a la semana 4. En este estudio, la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica recibiendo Etanercept tuvieron respuesta inmune de células B luego de recibir la vacuna neumocócica polisacárida, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente menores y menos pacientes aumentaron al doble los títulos en comparación con los que no recibían Etanercept. Se desconoce la significancia clínica de este hallazgo. No se deben administrar vacunas con gérmenes vivos concomitantemente con Etanercept. Si es posible, el paciente pediátrico debe actualizar sus inmunizaciones de acuerdo a las guías locales vigentes antes de comenzar la terapia con Etanercept.

Trastornos neurológicos:

Aunque no se han realizado estudios clínicos doble ciego que evalúen la terapia de etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, ensayos clínicos con otros antagonistas del TNF en pacientes con esta condición han mostrado aumentos en la actividad de la enfermedad. Se han presentado raros reportes de desórdenes desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) en pacientes tratados con Etanercept. Adicionalmente, se han presentado reportes raros de polineuropatías periféricas desmielinizantes (incluido el síndrome de Guillain- Barré). Se recomienda una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio, incluyendo una evaluación neurológica, cuando se realiza una terapia con Etanercept a pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC de reciente aparición o preexistente; o a aquellos que se considera se encuentran en un riesgo aumentado para desarrollar enfermedades desmielinizantes.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

Durante el período post-comercialización, se han recibido reportes sobre el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), con y sin factores precipitantes identificables en pacientes que están recibiendo Etanercept. También ha habido reportes raros (<0,1%) de nueva aparición de ICC, incluida ICC en pacientes sin preexistencia conocida de enfermedad cardiovascular. Algunos de estos pacientes tienen menos de 50 años de edad. Dos estudios clínicos a gran escala que evaluaban el uso de Etanercept en el tratamiento de ICC, fueron terminados anticipadamente debido a una falta de eficacia. Aunque no son concluyentes, los datos de uno de estos estudios sugieren una posible tendencia hacia el empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento con Etanercept. Además, un estudio clínico que evalúa el uso del infliximab (un anticuerpo monoclonal que se une al TNF alfa) en el tratamiento de ICC se terminó de manera temprana debido al incremento en la mortalidad de los pacientes tratados con infliximab. Los médicos deberían tener precaución cuando usen Etanercept en pacientes que también presenten ICC.

Infecciones:

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con Etanercept, teniendo en cuenta que el promedio de la vida media de eliminación del Etanercept es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas). En pacientes que se encontraban recibiendo Etanercept se han reportado infecciones oportunistas que incluyen infecciones fúngicas invasivas. En algunos casos las infecciones fúngicas y otras infecciones oportunistas no se han reconocido lo que ha conllevado a demoras en el tratamiento apropiado y, en algunas ocasiones, incluso a la muerte. En muchos de los reportes, los pacientes estaban recibiendo también medicamentos concomitantes que incluían inmunosupresores.

Durante la evaluación de los pacientes para determinar si existe infección, los médicos deben considerar el riesgo del paciente para infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo: la exposición a micosis endémica).

Reactivación de la hepatitis B:

Se ha reportado la reactivación de la hepatitis B en pacientes que fueron infectados con el virus de hepatitis B (VHB) con anterioridad y que recibieron agentes anti-TNF incluyendo Etanercept de manera concomitante. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes quienes se encontraban recibiendo concomitantemente otros medicamentos supresores del sistema inmune, los cuales pueden también contribuir a la reactivación de la hepatitis B. Los pacientes con riesgo de infección del VHB deben ser evaluados para evidencia previa de infección del VHB antes del inicio de la terapia anti-TNF.

Debe tenerse precaución cuando Etanercept sea administrado en pacientes que presentaron infección del VHB con anterioridad. Estos pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de infección activa del VHB.

Empeoramiento de la hepatitis C:

Se han presentado reportes de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes que recibían Etanercept, aunque una relación de causalidad con Etanercept no ha sido establecida.

Tuberculosis

En pacientes que recibieron agentes bloqueadores del TNF incluyendo Etanercept, se ha observado tuberculosis (incluyendo la presentación diseminada o extra pulmonar). La tuberculosis se puede deber a la reactivación de la infección latente o a una nueva infección. Antes del inicio de la terapia con Etanercept, cualquier paciente con riesgo incrementado de tuberculosis debe ser evaluado para la infección activa o latente. La profilaxis de la tuberculosis latente debe ser iniciada antes de la terapia con Etanercept. Algunos pacientes negativos para TB latente antes de recibir Etanercept han desarrollado TB activa. Los médicos deben monitorear a los pacientes que reciben Etanercept para establecer la presencia de signos y síntomas de TB activa, incluyendo los pacientes

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

negativos para infección latente de TB. Las directrices locales que apliquen deben ser consultadas. Pacientes con artritis reumatoide parecen tener una tasa incrementada de tuberculosis.

Hipoglicemia en pacientes tratados por diabetes:

Se han presentado reportes de hipoglicemia después del inicio de Etanercept en pacientes que están recibiendo medicamentos para la diabetes, en algunos de estos pacientes es necesaria la reducción del medicamento antidiabético.

Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ):

Se han presentado reportes de EII en pacientes con AIJ tratados con Etanercept, el cual no es efectivo para el tratamiento de la EII. Una relación causal con Etanercept no es clara debido a que las manifestaciones clínicas de inflamación intestinal se han observado también en pacientes con AIJ no tratados.

Reacciones adversas:

Pacientes adultos: La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos en estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide fue el mismo tanto en los grupos de Etanercept como en los de placebo.

Reacciones en el sitio de inyección: Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con Etanercept tuvieron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o prurito, dolor o tumefacción) comparado con el grupo de pacientes tratado con placebo. La frecuencia de las reacciones en el sitio de inyección fue mayor durante el primer mes de tratamiento y subsecuentemente disminuyó en frecuencia. En los ensayos clínicos, estas reacciones fueron generalmente transitorias con una duración media de 4 días. Algunos pacientes que experimentaron reacciones en el sitio de inyección también experimentaron reacciones en sitios previos de inyección. Durante la experiencia post-comercialización, el sangrado en el sitio de inyección y los hematomas también han sido observados durante la terapia con Etanercept.

Infecciones: Se han reportado infecciones serias y mortales; los patógenos reportados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Se han reportado también infecciones oportunistas, incluidas infecciones invasivas por hongos, parásitos (incluidos los protozoos), virus (incluido el herpes zoster), bacterianas (incluidas infecciones por *Listeria* y *Legionella*) e infecciones micobacterianas atípicas). Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente informadas incluían *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. En estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide tratados con Etanercept, las tasas de infecciones reportadas como serias (mortales, potencialmente mortales, que requieren hospitalización o antibióticos intravenosos) y no serias, fueron similares para Etanercept y para el placebo cuando se ajustó para la duración de la exposición. De las infecciones del tracto respiratorio superior fueron las infecciones no serias las más frecuentemente reportadas. Datos de un estudio clínico en pacientes con sepsis establecida sugirieron que el tratamiento con Etanercept puede incrementar la mortalidad en estos pacientes.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos: En el período post-comercialización se han recibido reportes sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. Se han reportado neoplasias malignas en un estudio clínico de pacientes en tratamiento por Granulomatosis de Wegener.

Enfermedad pulmonar intersticial: En estudios clínicos controlados de etanercept a través de todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que reciben etanercept sin metotrexato de manera concomitante fue 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitían el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de la enfermedad pulmonar intersticial fue de 0,47% (frecuencia poco común).

Ha habido reportes post comercialización de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales han tenido resultados fatales. **Aumento de las enzimas hepáticas** En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas en pacientes que recibían etanercept de manera no concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco común). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas fue del 4,18% (frecuencia común).

Hepatitis autoinmune: En pruebas clínicas controladas de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes recibiendo etanercept sin metotrexato concomitante fue de 0.02% (frecuencia rara). Las pruebas clínicas controladas que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune fue de 0.24% (frecuencia poco común). **Autoanticuerpos** En estudios controlados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos anticuerpos antinucleares positivos ANA (>1:40), anticuerpos nuevos positivos contra la doble cadena del ADN y anticuerpos nuevos anticardiolipina, fue mayor en pacientes tratados con Etanercept que en los pacientes tratados con placebo. Es desconocido el impacto del tratamiento a largo plazo con Etanercept en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Han sido descritos en pacientes reportes de eventos raros, incluyendo aquellos con factor reumatoide (RA) positivo, que han desarrollado autoanticuerpos adicionales junto con un síndrome lúpico o erupción compatible con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide por la presentación clínica y biopsia.

Interacciones:

Tratamiento concurrente con anakinra: Los pacientes tratados con Etanercept y anakinra presentaron una tasa mayor de infecciones serias al compararlos con pacientes que fueron tratados únicamente con Etanercept (datos históricos).

Además, en un estudio doble ciego, controlado con placebo en pacientes que recibían de base metotrexato, se observó una tasa más alta de infecciones serias y neutropenia en los

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes tratados con Etanercept y anakinra versus los pacientes tratados con Etanercept únicamente.

Tratamiento concurrente con abatacept:

En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Etanercept ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto, no se recomienda su uso.

Tratamiento concurrente con sulfasalazina:

En un estudio clínico se adicionó Etanercept a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con Etanercept solo o sulfasalazina sola. No se conoce la significancia clínica de este hallazgo.

Sin interacciones

En las pruebas clínicas de pacientes adultos con artritis reumatoide no se observó ninguna interacción cuando Etanercept fue administrado con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato. El metotrexato no tiene efecto en la farmacocinética de Etanercept. No se observaron interacciones farmacocinéticas medicamentosas de importancia clínica en estudios con digoxina y warfarina.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Uso en adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no Radiográfica:

Pacientes de 18 años de edad o mayores: 50 mg de Etanercept administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea o como dos inyecciones de 25 mg (administradas aproximadamente al mismo tiempo) o 25 mg de Etanercept dos veces a la semana (72 a 96 horas de diferencia) como inyección subcutánea. En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Etanercept. Veinticinco mg administrados una vez por semana da una respuesta más lenta y pueden ser menos efectivos.

Psoriasis en Placas: La dosis de Etanercept es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana. Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente. El tratamiento se debe descontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento

Acta No. 13 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

Población pediátrica:

La dosificación de Etanercept en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg (para información sobre dosificación en indicaciones específicas ver más adelante). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa precargada de dosis fija o un autoinyector.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores)

Niños (2-18 años) 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana. En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con Etanercept.

Etanercept no ha sido estudiado aún en niños < 2 años.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años de edad y mayores)

Niños (6 – 18 años) 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe descontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas. Si está indicado el retratamiento con Etanercept, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

Ancianos (con 65 años de edad o mayores): No se requiere ajuste de la dosis.

Deterioro renal: No se requiere ajuste de la dosis.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 1 allegado mediante Radicado No. 20201207327.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.0 del producto Erelzi se considera que:

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

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.8.2. ENTEROGERMINA 6000 MILLONES (6 MILLARDOS) ESPORAS DE BACILLUS CLAUSII

Expediente : 20194697
Radicado : 20201245204
Fecha : 18/12/2020
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto del Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.3.2.3., debido a que no se evidencia concepto de aprobación o negación de los componentes de la solicitud del interesado con el fin de continuar con el trámite de solicitud de registro sanitario nuevo para el producto de la referencia, entre los que se encuentran:

- Respuesta al Auto No. 2021012710 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 numeral 3.3.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.
- Evaluación farmacológica
- Inserto CCSI V3 – Julio 2020 allegado mediante radicado No. 20201245204
- Información para prescribir CCSI V3 – Julio 2020 allegada mediante radicado No. 20201245204

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.3.2.3 de la siguiente manera aprobar evaluación farmacológica con las siguientes indicaciones:

“Tratamiento de la disbacteriosis intestinal: terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos”.

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

Composición: Cada sachet contiene 6 billones de Esporas de Bacillus Claussi

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión oral

Indicaciones:

Prevención y tratamiento de la diarrea causada por desequilibrio de la flora intestinal originado por infecciones (virus y/o bacterias) o por el uso de antibióticos, así como de dolencias intestinales relacionados con alteraciones de la flora bacteriana intestinal (disbiosis).

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Coadyuvante en el tratamiento de la restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o antimicrobianos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección lista de excipientes.

Precauciones y advertencias:

En el curso de la terapia antibiótica se recomienda administrar el preparado en el intervalo entre una y otra administración del antibiótico.

Este fármaco es solo para uso oral. No inyectar ni suministrar por otras vías. Todo uso incorrecto del fármaco produce reacciones anafilácticas graves como choque anafiláctico.

Existen informes de bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes que toman *Bacillus clausii* que están inmunocomprometidos o son hospitalizados debido a una enfermedad grave. Enterogermina debe usarse en estos pacientes solo si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales.

Reacciones adversas:

Infecciones e Infestaciones: Bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes inmunocomprometidos o hospitalizados debido a una enfermedad grave. Patologías de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones de hipersensibilidad, comprende erupción cutánea, urticaria y angioedema.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos: 1 sobre al día.

Población pediátrica: Se indica Enterogermina 6000 millones (6 millardos) solo en pacientes adultos.

Modo de administración:

El polvo puede disolverse directamente en la boca con la saliva y no se necesita administrar junto con agua u otro líquido.

Condición de venta: Venta libre

Norma farmacológica: 8.1.13.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto e IPP CCSI V3 – Julio 2020 allegado mediante Radicado No. 20201245204.

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Siendo las 16:00 del día 29 de abril 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

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JUDY HASLEIDY MARTÍNEZ MARTÍNEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

LIGIA LORENA RODRÍGUEZ MUÑOZ
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB (E)
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMNNIMB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16