

**COMISIÓN REVISORA**

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

**ACTA No. 19 DE 2024**

**SESIÓN ORDINARIA DEL 11, 12, 13, 14, 17, 18 Y 19 DE JUNIO DE 2024  
TRAMITES PRIORIZADOS TRIBUNAL CUNDINAMARCA PARTE 2**

**ORDEN DEL DÍA**

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
  - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**
    - 3.1.2. Medicamentos biológicos**
  - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**

**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. Kelly Johana Ospina Velasquez  
Dr. William Saza Londoño  
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez  
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:

Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

#### 3.1.2. Medicamentos Biológicos

##### 3.1.2.1 MYLOTARG® 5 mg

Expediente : 20264893  
Radicado : 20231262262  
Fecha : 06/10/2023  
Interesado : PFIZER S.A.S

**Composición:** Cada vial monodosis contiene 5 mg de gentuzumab ozogamicina (0,25 mg/mL).

**Forma Farmacéutica:** Polvo para concentrado para solución para infusión

#### Indicaciones:

MYLOTARG® se indica para:

o Leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada (tratamiento combinado).

- Tratamiento combinado con daunorubicina (DNR) y citarabina (AraC) para el tratamiento de adultos con LMA positiva para CD33 de novo no tratada previamente, excepto leucemia promielocítica aguda (LPA).

- MYLOTARG® se indica en combinación con quimioterapia estándar para el tratamiento de LMA positiva para CD33 de novo no tratada previamente en pacientes pediátricos de 1 mes y mayores.

o LMA recién diagnosticada (monoterapia).

- Tratamiento como agente único para el tratamiento de LMA positiva para CD33 recién diagnosticada en pacientes adultos.

o LMA recidivante o refractaria (monoterapia). • Tratamiento de LMA positiva para CD33 recidivante o refractaria al tratamiento en pacientes adultos y pediátricos de 2 años y mayores.

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia 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. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

-Inserto versión LL-PLD\_Col\_CDSv8.0\_02Feb2022\_v1.0 allegado mediante radicado 20231262262

-IPP versión LLD\_Col\_CDSv8.0\_02Feb2022\_v1.0 allegada mediante radicado 20231262262

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231262262 se solicita evaluación farmacológica para el principio activo gemtuzumab ozogamicina polvo concentrado para infusión vial con 5 mg (0,25 mg/mL) (Mylotarg®) en las indicaciones:

- “Leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada (tratamiento combinado).
  - Tratamiento combinado con daunorubicina (DNR) y citarabina (AraC) para el tratamiento de adultos con LMA positiva para CD33 de novo no tratada previamente, excepto leucemia promielocítica aguda (LPA).
  - MYLOTARG® se indica en combinación con quimioterapia estándar para el tratamiento de LMA positiva para CD33 de novo no tratada previamente en pacientes pediátricos de 1 mes y mayores.
- LMA recién diagnosticada (monoterapia).
  - Tratamiento como agente único para el tratamiento de LMA positiva para CD33 recién diagnosticada en pacientes adultos.
- LMA recidivante o refractaria (monoterapia).
  - Tratamiento de LMA positiva para CD33 recidivante o refractaria al tratamiento en pacientes adultos y pediátricos de 2 años y mayores”.

Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, aprobación de inserto versión LL-PLD\_Col\_CDSv8.0\_02Feb2022\_v1.0 e información para prescribir versión LLD\_Col\_CDSv8.0\_02Feb2022\_v1.0 allegada.

Como soportes presenta:

Estudios preclínicos en modelos *in vitro* y animales de experimentación suficientes para la naturaleza del principio activo (anticuerpo monoclonal conjugado con citotóxico) que incluyeron estudios de unión a receptor, cinéticos, farmacodinámicos, inmunogenicidad, toxicidad aguda y subaguda, toxicidad reproductiva y genotoxicidad en los que se evidenciaron genotoxicidad y toxicidad a nivel de médula ósea, tejido linfoide, sistema reproductivo, hígado, riñón y ojo.

Estudio fase 1 GTR-34358: CMA-676, 0903A1-101 (CSR30388),

Tres estudios fase 2 (NCT00003131 (0903B1-201, CSR41803), 0903B1-202 (CSR41304) y NCT00003673 (0903B1-203, CSR41617)) abiertos de un solo brazo que en incluyeron 84, 95 y 98 pacientes respectivamente con leucemia mieloide aguda en primera recaída evidenciaron respuesta completa (ausencia de blastos periféricos, blastos residuales menor de 5% en médula ósea, conteo de neutrófilos mayor a 1500/ $\mu$ l, y conteo de plaquetas

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

superior a 100,000/ $\mu$ l) en 14, 17, 12% respectivamente. El perfil de eventos adversos fue similar al de la quimioterapia de inducción estándar (daunorrubicina más citarabina).

Dos estudios de búsqueda de dosis NCT00037596 (0903B1-205, CSR43090) y NCT00037583 (0903B1-206, CSR39251).

Estudio NCT00085709 (SWOG S0106) de fase 3 que incluyó 637 pacientes con leucemia mieloide aguda entre 18 y 60 años sin quimioterapia previa que fueron asignados aleatoriamente para recibir daunorrubicina (45 mg/m<sup>2</sup> por día los días 1, 2 y 3), citarabina (100 mg/m<sup>2</sup> por día mediante infusión continua los días 1 a 7) y GO (6 mg/m<sup>2</sup> el día 4; DA+GO) versus terapia de inducción estándar con daunorrubicina (60 mg/m<sup>2</sup> por día los días 1, 2 y 3) y citarabina (DA), los pacientes que lograron la remisión completa (CR) recibieron 3 ciclos de citarabina en dosis altas, los que permanecieron en RC después de la consolidación fueron asignados aleatoriamente para no recibir terapia adicional o 3 dosis de GO (5 mg/m<sup>2</sup> cada 28 días). La tasa de RC fue del 69 % para DA+GO y del 70 % para DA (P = 0,59). Entre los que lograron una RC, la tasa de supervivencia sin recaída a 5 años fue del 43 % en el grupo DA+GO y del 42 % en el grupo DA (P = 0,40). La tasa de supervivencia general a 5 años fue del 46 % en el grupo DA+GO y del 50 % en el grupo DA (P = 0,85). Ciento setenta y cuatro pacientes en RC después de la consolidación se sometieron a la aleatorización posterior a la consolidación. La supervivencia libre de enfermedad no mejoró con la GO posconsolidación (HR, 1,48; P = 0,97). En este estudio, la adición de GO a la terapia de inducción o posconsolidación no logró mostrar una mejora en la tasa de RC, la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia general.

Estudio clínico fundamental NCT00927498 (Mylofrance 3, ALFA-0701/ WS936568) de fase 3 abierto que incluyó 271 pacientes entre 50 y 70 años de edad con LMA sin tratamiento previo (excluyeron pacientes con leucemia promielocítica aguda o con LMA procedente de un síndrome mielodisplásico (SMD) o LMA secundaria) que fueron asignados aleatoriamente para recibir dosis fraccionadas de GO (3 mg / m<sup>2</sup> x 3) en combinación con 3 + 7 DA versus 3 + 7 DA; los pacientes que recibieron GO durante la inducción y experimentaron una respuesta recibieron una dosis adicional de GO de 3 mg / m<sup>2</sup> en el día 1 de cada una de las 2 consolidaciones junto con DNR + AraC. La revisión por evaluador independiente y ciego a los tratamientos informó mediana de sobrevida sin complicaciones (falla de inducción, recaída o muerte) de 13,6 meses (IC del 95%: 9,0-19,2) en el brazo GO y 8,5 meses (IC 95%: 7,5-12,0) en el brazo de control; HR 0,661 (95% CI: 0,491-0,891); p = 0,0059, también se encontró diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida libre de recaída 28 vs 11,4 meses; estos efectos fueron más evidentes en los pacientes con AML citogenética de riesgo favorable / intermedio al inicio del estudio. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuesta completa (81,5% vs 73,5%), ni en la sobrevida global 27,5 vs 21,8 meses.

Estudio NCT00372593 (AAML0531) aleatorizado de fase III de Gemtuzumab Ozogamicina (Mylotarg) combinado con quimioterapia convencional para leucemia mieloide aguda de

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

novo (LMA) en niños, adolescentes y adultos jóvenes, incluyó 1022 pacientes en la evaluación a 3 años de seguimiento se encontró modesta diferencia en sobrevida libre de complicaciones 53.1% vs 46.9%, con HR: 0.83 (IC 95% 0.70 a 0.99; P.04); no se encontró diferencia en sobrevida global 69.4% vs 65.4%, con HR: 0.91 (IC 95% 0.74 a 1.13; P = .39); mortalidad postremisión 6.6% vs 4.1%; HzR, 1.69; 95% CI, 0.93 to 3.08; P = .09).

Estudio NCT00091234 (AML-19) de fase 2/3, en la fase 3 incluyó 237 pacientes mayores de 61 años no candidatos a quimioterapia intensiva, en fase 2 comparó dos regímenes del medicamento vs mejor cuidado de soporte y en fase 3 el régimen seleccionado en la fase 2 vs mejor cuidado de soporte, como resultado informó mediana de SG 4.9 meses (IC 95%, 4.2 a 6.8) en el grupo GO y 3.6 meses (IC 95%, 2.6 a 4.2) en el grupo control (HR: 0.69; IC 95%, 0.53 a 0.90; P = .005); tasa de sobrevida a 1 año de 24.3% vs 9.7%.

Estudio NCT03727750 (B1761031) de fase IV, de etiqueta abierta y de un solo brazo que evaluó el efecto en el intervalo QT, farmacocinética y seguridad de gemtuzumab ozogamicina (MYLOTART) como régimen de agente único en pacientes con leucemia mieloide aguda CD33 positiva en recaída o refractaria, no se encontró evidencia de efecto en el intervalo QT, no se identificaron nuevas señales de seguridad, se encontró respuesta completa más incompleta en 9% de los pacientes.

Estudio MyloFrance-1 abierto un solo brazo incluyó 57 pacientes adultos con LMA en primera recaída.

Estudio 0903A1-102 (CSR42762) de dosis ascendente en niños con LMA refractario o recaída.

Estudio 0903A1-103 de fase 1-2, de escalada de dosis en pacientes con LMA de 18 a 70 años en recaída o fallo.

Estudio 0903B1-207 evaluó dos esquemas de dosis en niños con LMA con riesgo intermedio y alto.

Estudio 0903X-100374 de búsqueda de dosis en pacientes con recaída después de trasplante autólogo de células madre

Estudio NCT02724163 (MyeChild 01) comparó dos regímenes de quimioterapia de inducción y consolidación e incorpora estudio de búsqueda de dosis y eficacia en inducción en menores de 18 años, en curso finaliza 2031.

Estudio NCT02312037 (B1761026) de acceso expandido

Un metaanálisis (Hills 2014: Meta-Analysis of Studies in Untreated AML - A Patient-Level Meta-Analysis Of Studies Utilizing Intensive Induction Chemotherapy With Or Without Mylotarg) basado en datos individuales de pacientes, actualizados excepto los del estudio clínico soporte principal, que concluye modesta diferencia en riesgo de recaída (OR 0.81;

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

IC 95%: 0,73 – 0,90;  $p=0,0001$ ) y en SG a 5 años (OR: 0.90; IC 95%: 0,82 – 0,98;  $p=0,01$ ), sin diferencia en tasa de remisión completa.

La Sala considera que existe incertidumbre sobre el real beneficio del medicamento en la indicación soportada por el estudio clínico fundamental alfa 0701, dado que no se encontró diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global, ni en tasa de respuesta completa, no presenta información sobre efecto en calidad de vida y hay incremento de efectos adversos importantes (Entre ellos, hemorragias, infecciones graves, enfermedad hepática venooclusiva y síndrome de lisis tumoral). Adicionalmente, Los estudios clínicos allegados para soportar las indicaciones de leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada en combinación con quimioterapia estándar en pediatría, monoterapia de LMA recién diagnosticada en adultos y monoterapia de LMA recidivante o refractaria en pediatría, son insuficientes por su limitada calidad metodológica.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que:

Presente información sobre el efecto del medicamento gemtuzumab ozogamicina en calidad de vida.

Presente evidencia clínica que contribuya a disminuir la incertidumbre en relación con la eficacia, seguridad y balance beneficio-riesgo de gemtuzumab ozogamicina en las indicaciones de leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada en combinación con quimioterapia estándar en pediatría, monoterapia de LMA recién diagnosticada en adultos y monoterapia de LMA recidivante o refractaria en pediatría; dado que la evidencia allegada consiste en estudios de un solo brazo, abierto, de escalamiento de dosis y que en el estudio NCT00372593 (AAML0531) en niños, adolescentes y jóvenes se encontró un modesto efecto en sobrevida libre de complicaciones, no se encontró diferencias en sobrevida global al contrario una tendencia al incremento en mortalidad post-remisión.

Aclare la falta de correlación entre sobrevida libre de complicaciones con sobrevida global y tasa de respuesta completa en el estudio clínico principal.

Aclare cómo se afectan los resultados del metaanálisis Hills 2014 (*Meta-Analysis of Studies in Untreated AML - A Patient-Level Meta-Analysis Of Studies Utilizing Intensive Induction Chemotherapy With Or Without Mylotarg*) presentados como parte del soporte fundamental, con los datos finales del estudio Alfa 0701 publicados en el año 2019, teniendo en cuenta que los autores de dicho metaanálisis señalaron como una de sus limitaciones que no pudieron obtener los datos de seguimiento del estudio Alfa 0701.

En cuanto a la solicitud de declaración de nueva entidad química con protección de datos, la Sala encuentra que el principio activo gemtuzumab ozogamicina tuvo registro sanitario INVIMA 2002M-0000999 con pérdida de fuerza ejecutoria mediante Acta No. 61 de 2010 numeral 3.6.1., por lo anterior, la Sala no recomienda la declaración de nueva entidad química para gemtuzumab ozogamicina ni la protección de datos a la luz del Decreto 2085 de 2002.

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

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- 1) Fortalecer el plan de gestión del riesgo con estrategias de farmacovigilancia activa que contemple la monitorización de los riesgos establecidos para gemtuzumab ozogamicina
- 2) Justificar la no inclusión del riesgo potencial "uso off label en pacientes pediátricos" dentro de la información de seguridad, de acuerdo con el PGR aprobado en EMA.

### 3.1.2.2 KISUNLA®

Expediente : 20265711  
Radicado : 20231270354  
Fecha : 18/10/2023  
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

**Composición:** Cada mL contiene 17.5 mg de Donanemab

**Forma Farmacéutica:** Solución Inyectable

#### Indicaciones:

KISUNLA® está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) en pacientes adultos. El tratamiento con KISUNLA® debe iniciarse en pacientes con evidencia de patología beta amiloide y deterioro cognitivo leve o demencia leve.

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 CDS-20230714 PTC v3.0 (11Oct2023) allegado mediante radicado 20231270354
- IPP versión CDS-20230714 PTC v2.0 (11Oct2023) allegada mediante radicado 20231270354

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada en el Radicado 20231270354 del producto KISUNLA® correspondiente a la solución inyectable que contiene donanemab 17.5 mg/mL, la Sala encuentra que el interesado solicita aprobación de evaluación farmacológica para la indicación de *“tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) en pacientes adultos. El tratamiento con KISUNLA® debe iniciarse en pacientes con evidencia de patología beta amiloide y deterioro cognitivo leve o demencia leve”*, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, inserto versión CDS-20230714 PTC v3.0 (11Oct2023) e información para prescribir versión CDS-20230714 PTC v2.0 (11Oct2023), con fines de obtención de registro sanitario.

Como soporte preclínico presenta estudios *in vitro* sobre los efectos de la unión del anticuerpo monoclonal en las placas amiloideas cerebrales y otros estudios en modelos animales de farmacodinamia, farmacocinética y de toxicología de dosis repetidas en 6 semanas, sin señales de riesgos importantes de seguridad que limitaran el desarrollo clínico.

Como soporte clínico allega dos estudios de fase 1 NCT01837641 (I5T-MC-AACC) y NCT02624778 (I5T-MC-AACD) realizados en participantes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer leve a moderada y niveles elevados de placa amiloide, con resultados que muestran una reducción de la placa amiloide cerebral con dosis de donanemab superiores o iguales a 10 mg/kg. Asimismo, un estudio de fase 2 NCT03367403 (I5T-MC-AACG) realizado en participantes con enfermedad de Alzheimer sintomática temprana con nivel elevado de placa amiloide, se encontró que el tratamiento con donanemab en comparación con placebo produjo enlentecimiento en la progresión de la enfermedad, medida por el puntaje en la escala integrada de enfermedad de Alzheimer (iADRS) para el subgrupo con concentración de tau baja-media; no hubo diferencia estadísticamente significativa en el desenlace Escala Clínica de Demencia (CDR-SB) con respecto a placebo. Los hallazgos de seguridad observados incluyen anormalidades en las imágenes relacionadas con amiloide (ARIA), reacciones relativas a la infusión y la presencia de anticuerpos antimedicamento.

El estudio principal fase 3 NCT04437511 (I5T-MC-AACI / TRAILBLAZER-ALZ 2) de diseño multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, evaluó la farmacología clínica, eficacia y seguridad de donanemab en pacientes con enfermedad de Alzheimer sintomática con presencia de placas amiloideas cerebrales y niveles bajos o medios de tau. Los pacientes incluidos tenían de 60 a 85 años, más de 6 meses de experimentar cambios graduales y progresivos en la memoria, puntaje de examen de mini mental test de 20 a 28 y criterios positivos de enfermedad de Alzheimer en la tomografía por emisión de positrones con flortaucipir y florbetapir. Fueron seleccionados en total 1727 pacientes, 853 recibieron donanemab 700 mg IV c/4 semanas las primeras tres dosis seguido de 1400 mg c/4 semanas y 853 pacientes recibieron placebo IV c/4 semanas hasta la semana 72. Al momento del ingreso, el 49% de pacientes del grupo de la terapia recibía concomitantemente donezepilo vs 49.1% grupo placebo, el medicamento memantina lo recibía 24,4% grupo del medicamento vs 26,4% grupo placebo.

En el desenlace principal se encontró un cambio en la media de mínimos cuadrados (LSM) en la puntuación iADRS a la semana 76 fue de -6,02 (IC del 95 %, -7,01 a -5,03) en el grupo de donanemab y -9,27 (IC del 95 %, -10,23 a -8,31) en el grupo de placebo, diferencia, 3,25 (IC del 95 %, 1,88-4,62];  $P < .001$ ) en la población de tau baja/media y -10,2 (IC del 95 %, -11,22 a -9,16) con donanemab y -13,1 (IC del 95 %: -14,10 a -12,13) con placebo (diferencia, 2,92 [IC del 95 %, 1,51-4,33];  $P < 0,001$ ) en la población combinada.

En el desenlace secundario se encontró un cambio en la media de mínimos cuadrados (LSM) en la puntuación CDR-SB a la semana 76 fue de 1,20 (IC del 95 %, 1,00-1,41) con donanemab y de 1,88 (IC del 95 %, 1,68-2,08) con placebo (diferencia, -0,67 [IC del 95 %, -0,95 a -0,40];  $P < .001$ ) en la población de tau baja/media y 1,72 (IC 95%, 1,53-1,91) con donanemab y 2,42 (IC 95%, 2,24-2,60) con placebo (diferencia, -0,7 [IC 95%], -0,95 a -0,45];  $P < .001$ ) en la población combinada.

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el desenlace secundario se encontró un cambio en la media de mínimos cuadrados (LSM) en la puntuación ADAS-Cog<sub>13</sub> a la semana 76 fue de 5,5 con donanemab y 6,8 con placebo, diferencia de 1,3 en la población de tau baja-media; y de 3,2 con donanemab y 4,7 con placebo, diferencia de 1,5 en la población combinada.

En los resultados de seguridad se encontraron eventos adversos relacionados con el tratamiento (TEAE) con una mayor frecuencia de muerte en el grupo de donanemab 1,9% vs placebo 1,11%; eventos adversos serios para donanemab del 17,4% vs placebo 15,8%. Los eventos adversos de especial interés para donanemab fueron ARIA-E 24% vs placebo 2,1%, los síntomas más frecuentes fueron cefalea, confusión, mareo, náuseas y convulsiones, la mayoría fueron moderados, el 1,5% de los casos fue serio. La incidencia de ARIA-H fue del 31,4% vs placebo 13,6%. La macrohemorragia para donanemab fue de 0,4% vs placebo 0,2%, un caso consistió en ACV atribuido a donanemab. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron del 8,5% para donanemab vs 0,5% placebo. En relación con los resultados de inmunogenicidad se encontró que el 87,4% de los pacientes que recibieron donanemab fueron ADA +, con el 84% de ADA neutralizantes, sin que se conozca el impacto en la farmacocinética, eficacia y seguridad de esos resultados.

Adicionalmente presenta el estudio fase 3 NCT05108922 (I5T-MC-AACN) abierto para evaluar el aclaramiento de la placa amiloidea comparado con aducanumab-avwa en pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana sintomática, un total de 74 participantes fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con aducanumab-avwa (69 fueron tratados), y un total de 74 participantes fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con donanemab (71 fueron tratados), de los cuales 27 participantes fueron definidos con tau intermedio, frente a 28 en el grupo de aducanumab-avwa. Como resultado de eficacia a las 76 semanas se encontró en la población global un aclaramiento de la placa amiloidea cerebral para los que recibieron donanemab de 37,9% vs 1,6% para los que recibieron aducanumab-avwa y en la población tau intermedio los resultados fueron 38,5% vs 3,8% respectivamente. El comportamiento en seguridad fue similar a los estudios previos.

Con base en los resultados de los estudios, la Sala considera que existe incertidumbre sobre el balance beneficio-riesgo de donanemab en pacientes con enfermedad de Alzheimer toda vez que no es clara la relevancia clínica de las diferencias encontradas versus placebo en las variables de eficacia iADRS, CDR-SB, ADAS-Cog<sub>13</sub>; y se ha evidenciado un 24% de eventos adversos de anormalidades en las imágenes relacionadas con amiloide con edema vasogénico y efusión (ARIA-E), un 31,4% de anormalidades en las imágenes relacionadas con amiloide: hemorragia/depósitos de hemosiderina, incluidas microhemorragia cerebral y siderosis superficial (ARIA-H), mayores incidencias de macrohemorragias y un mayor número de muertes con respecto a placebo, por tanto, se recomienda requerir al interesado para:

1. Allegar evidencia clínica adicional que permita disminuir la incertidumbre sobre el balance beneficio-riesgo; y que adicionalmente, permita evaluar el efecto de la presencia de anticuerpos antimedamento con el uso a largo plazo.
2. Explicar la relevancia clínica de las diferencias encontradas versus placebo en los desenlaces iADRS, CDR-SB, ADAS-Cog<sub>13</sub>, y cuál es la diferencia mínima necesaria que impacte en la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3. Explicar los resultados heterogéneos en el desenlace “clinical dementia rating scale – sum of boxes” (CDR-SB) en el estudio fase 2 NCT03367403 (I5T-MC-AACG) versus el estudio fase 3 NCT04437511 (I5T-MC-AACI/ TRAILBLAZER-ALZ 2), teniendo en cuenta que el desenlace principal iADRS fue similar en ambos estudios.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 3 para el producto Kisunla, se solicita al interesado:

- 1) Allegar en idioma español los formularios descritos para el seguimiento de eventos adversos específicos

**3.1.2.3 DANYELZA® 4 mg/mL**

Expediente : 20228049  
Radicado : 20221094407/ 20231123294/ 20241100139  
Fecha : 10/05/2023  
Interesado : TECNOFARMA COLOMBIA S.A.S

**Composición:** Cada vial contiene Naxitamab 40 mg en 10 mL de solución

**Forma Farmacéutica:** Solución para infusión

**Indicaciones:**

DANYELZA está indicado, en combinación con el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), para el tratamiento de pacientes pediátricos de más de 1 año y pacientes adultos con neuroblastoma de alto riesgo resistente o recidivante en hueso o médula ósea que demostraron una respuesta esta menor o una enfermedad estable a la terapia anterior.

Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada en base a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta [ver Estudios clínicos]. La aprobación continua puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en uno o más estudios de confirmación.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002064 emitido mediante Acta No.15 de 2022 numeral 3.1.2.1. 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 Radicado 20231123294 se solicita evaluación respuesta al Auto No 2023002064 emitido mediante Acta No.15 de 2022 numeral 3.1.2.1. para Naxitamab 40 mg en 10 ml de solución para infusión. El interesado solicita evaluación farmacológica y

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aprobación del inserto Versión Danyelza\_PI CO\_FDA(Nov20) \_Rev Nov21 allegado mediante Radicado No. 20221094407.

Como soporte para la respuesta el interesado allega un nuevo corte del ensayo clínico 201 (NCT 03363373) del 31 de diciembre de 2021. En este análisis provisional, se ofrecen datos de seguridad de 74 pacientes, así como datos de eficacia de 52. El criterio de valoración de la eficacia principal fue la tasa de respuesta global (ORR).

La ORR fue del 50 % (IC del 95%: del 36 % al 64 %); 26 de los 52 pacientes de la cohorte 1 del FAS lograron una respuesta global, de los cuales 20 (38 %) tuvieron una respuesta completa, 6 (12 %), una respuesta parcial.

La mediana de la PFS fue de 30 meses. La PFS de 6 meses fue del 60 % (IC del 95 %: del 44 % al 73 %), y la PFS de 1 año fue del 35 % (IC del 95 %: del 17 % al 53 %). La mediana de la OS no fue estimable, ya que 46 de los 52 pacientes estaban vivos en la última evaluación. No obstante, el límite inferior del IC del 95 % fue de 32 meses. La OS a 6 meses fue del 96 % (IC del 95 %: del 84 % al 99 %), y la OS a 1 año fue del 93 % (IC del 95 %: del 80 % al 98 %).

Al 31 de diciembre de 2021, 6 de los 74 pacientes (8 %) presentaron un evento adverso o más relacionados con naxitamab que causaron la interrupción del tratamiento, incluidos 2 pacientes con reacción anafiláctica (ambos SAE de grado 4), 1 paciente con depresión respiratoria (SAE de grado 4) e hipotensión (SAE no grave de grado 2), 1 paciente con urticaria (SAE de grado 2) y 1 paciente con miocarditis (SAE de grado 3).

En calidad de vida el interesado afirma: “se elaboró una escala analógica visual (VAS) simple e intuitiva que, aunque no se validó, se enfoca en la actividad y la felicidad como un sustituto para evaluar la QoL. Las escalas van de 0 (peor imaginable) a 10 (mejor imaginable). Estas escalas se implementaron en la versión 11.0 del protocolo 201 (con fecha de 3 de diciembre de 2020), y se dispondrá de más datos una vez finalizado el ensayo. Los datos obtenidos en el análisis provisional previsto aún son insuficientes para establecer conclusiones firmes”.

A pesar de traer un corte nuevo con un número mayor de pacientes y un tiempo de seguimiento más largo aún no se ha alcanzado la cifra de 80 pacientes que es la pauta para el interesado para este estudio, él mismo acepta que aún no hay datos de seguridad a largo plazo ni de calidad de vida y aun no es estimable la sobrevida global, dato que fue requerido como confirmatorio por otras agencias sanitarias.

Analizada la respuesta al auto, la sala considera que se requiere mayor tiempo de seguimiento, datos de calidad de vida, seguridad a largo plazo y sobrevida global, para hacer un adecuado balance de eficacia y seguridad del producto de la referencia en la indicación propuesta, por lo que recomienda negar la solicitud.

### 3.1.2.4 VABYSMO

Expediente : 20227295  
Radicado : 20221085830 / 20231111754 / 20231153656 / 20241073966  
Fecha : 09/06/2023  
Interesado : F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Composición:** Cada vial contiene 6 mg de Faricimab

**Forma Farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:**

Vabysmo es un inhibidor biespecífico de la angiopoyetina 2 (Ang-2) y del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) indicado para el tratamiento de:

- La degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular («húmeda») (DMAEn)
- El edema macular diabético (EMD)

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023001980 emitido mediante Acta No.14 de 2022 numeral 3.1.2.1. 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 20221085830 / 20231111754 / 20231153656[AR1] se presenta respuesta al Auto No. 2023001980 emitido mediante Acta No.14 de 2022 numeral 3.1.2.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación con fines de obtención de registro sanitario para inhibidor biespecífico de la angiopoyetina 2 (Ang-2) y del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en solución inyectable con 6 mg (VABYSMO®) en las indicaciones tratamiento de: 1) La degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular («húmeda») (DMAEn) y 2) El edema macular diabético (EMD).

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

**Composición:** Cada vial contiene 6 mg de Faricimab

**Forma Farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:**

Vabysmo es un inhibidor biespecífico de la angiopoyetina 2 (Ang-2) y del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) indicado para el tratamiento de:

- La degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular («húmeda») (DMAEn)
- El edema macular diabético (EMD)

**Contraindicaciones:**

VABYSMO está contraindicado en pacientes con infecciones oculares o perioculares.  
VABYSMO está contraindicado en pacientes con inflamación intraocular activa.  
VABYSMO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al faricimab o a cualquiera de los excipientes. Las reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse como erupción, prurito, urticaria, eritema o inflamación intraocular intensa

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## **Precauciones y advertencias:**

### **Advertencias y precauciones generales**

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

### **Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea**

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de VABYSMO, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno y desgarro retiniano. Cuando se administre VABYSMO, se deben utilizar siempre técnicas de inyección asépticas adecuadas. Se debe indicar a los pacientes que notifiquen sin demora cualquier síntoma —como dolor, deterioro de la visión, fotofobia, visión borrosa, cuerpos flotantes en el vítreo o enrojecimiento— indicativo de una endoftalmitis o de cualquiera de los eventos antes mencionados, de modo que se pueda instaurar cuanto antes el tratamiento adecuado.

Se han observado casos de aumento transitorio de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos posteriores a las inyecciones intravítreas, incluidas las de VABYSMO. Es necesario tomar especial precaución en pacientes con glaucoma mal controlado (no se debe inyectar VABYSMO mientras la PIO sea  $\geq 30$  mmHg). En todos los casos, hay que vigilar la PIO y la perfusión de la papila óptica o la visión y establecer el tratamiento adecuado.

### **Efectos sistémicos**

Se han registrado eventos adversos sistémicos, incluidos eventos tromboembólicos arteriales, tras la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF, y existe el riesgo teórico de que tales eventos puedan estar relacionados con la inhibición del VEGF.

### **Inmunogenicidad**

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria a VABYSMO. Se debe indicar a los pacientes que informen de cualquier signo o síntoma de inflamación ocular, como deterioro visual, dolor ocular, aumento de la sensibilidad a la luz, cuerpos flotantes en el vítreo o empeoramiento del enrojecimiento ocular, que pudiera ser un signo clínico atribuible a la hipersensibilidad.

### **Tratamiento bilateral**

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de VABYSMO administrado en ambos ojos de forma concurrente.

### **Uso concomitante de otro fármaco anti-VEGF**

No se dispone de datos sobre el uso concomitante de VABYSMO con medicamentos anti-VEGF en el mismo ojo.

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Suspensión del tratamiento**

Se debe suspender el tratamiento en pacientes con:

- Desprendimiento de retina regmatógeno, agujeros maculares en estadio 3 o 4 o rotura retiniana; no se debe reanudar el tratamiento hasta que se haya realizado una reparación adecuada.
- Disminución de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) de  $\geq 30$  letras en comparación con la última evaluación de la agudeza visual relacionada con el tratamiento; no se debe reanudar el tratamiento antes del siguiente tratamiento programado.
- Intervención quirúrgica intraocular realizada o programada en los 28 días anteriores o posteriores; no se debe reanudar el tratamiento antes del siguiente tratamiento programado.

### **Desgarro del epitelio pigmentario de la retina**

Entre los factores de riesgo asociados a la aparición de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina después del tratamiento con fármacos anti-VEGF para la DMAEn se encuentra la presencia de un desprendimiento extenso o con altura del epitelio pigmentario. Al iniciar el tratamiento con VABYSMO, se debe actuar con cautela en los pacientes que tengan estos factores de riesgo de presentar desgarros del epitelio pigmentario de la retina.

### **Poblaciones especiales:**

#### **Poblaciones con datos limitados**

La experiencia en el tratamiento de pacientes con EMD con valores de HbA1c superiores al 10 %, pacientes con retinopatía diabética (RD) proliferativa de alto riesgo, o pacientes con DMAEn y EMD con infecciones sistémicas activas es escasa. Tampoco hay experiencia con el tratamiento con VABYSMO en pacientes diabéticos con hipertensión no controlada. El médico debe tener en cuenta esta falta de información cuando trate a estos pacientes.

#### **Abuso y dependencia del fármaco**

No hay indicios de que VABYSMO pueda asociarse a abuso y dependencia del fármaco.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

VABYSMO puede influir levemente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a las alteraciones visuales pasajeras que pueden producirse tras la inyección intravítrea y la exploración ocular asociada. Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que la función visual se haya recuperado lo suficiente,

#### **Reacciones adversas:**

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## **Ensayos clínicos**

### **Resumen del perfil de seguridad**

La población de análisis de seguridad de los cuatro estudios clínicos de fase III estaba constituida por 3213 pacientes (1926 pacientes tratados con VABYSMO: 664 con DMAEn y 1262 con EMD).

Las reacciones adversas más graves fueron: uveítis (0,5 %), endoftalmitis (0,3 %), vitritis (0,3 %), desgarro retiniano (0,2 %) y desprendimiento de retina regmatógeno (<0,1 %). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con VABYSMO fueron: catarata (11 %), hemorragia conjuntival (7 %), aumento de la PIO (4 %), cuerpos flotantes en el vítreo (4 %), dolor ocular (3 %) y desgarro del epitelio pigmentario de la retina (solamente en la DMAEn) (3 %).

### **Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos**

Los datos de seguridad que se describen a continuación incluyen todas las reacciones adversas procedentes de los datos agrupados de cuatro estudios clínicos de fase III en las indicaciones de la DMAEn y el EMD con una posibilidad razonable de atribución de la causalidad al procedimiento de inyección o al medicamento.

Las reacciones adversas se presentan según las categorías del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC), y se ordenan en función de la frecuencia usando 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  $< 1/1000$ ).

**Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas registradas en pacientes tratados con VABYSMO en ensayos clínicos de fase III**

| Reacciones adversas                             | VABYSMO<br>N = 1926 | Categoría de<br>frecuencia |
|-------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|
| <b>Trastornos oculares</b>                      |                     |                            |
| Catarata                                        | 10,7 %              | Muy frecuente              |
| Hemorragia conjuntival                          | 7,3 %               | Frecuente                  |
| Aumento de la presión<br>intraocular            | 3,6 %               | Frecuente                  |
| Cuerpos flotantes en el<br>vítreo               | 3,6 %               | Frecuente                  |
| Desgarro del EPR<br>(DMAEn solo)                | 2,9 %               | Frecuente                  |
| Dolor ocular                                    | 2,3 %               | Frecuente                  |
| Aumento del lagrimeo                            | 1,1 %               | Frecuente                  |
| Molestias oculares                              | 0,9 %               | Poco frecuente             |
| Irritación ocular                               | 0,8 %               | Poco frecuente             |
| Prurito ocular                                  | 0,8 %               | Poco frecuente             |
| Abrasión corneal                                | 0,7 %               | Poco frecuente             |
| Hiperemia ocular                                | 0,6 %               | Poco frecuente             |
| Visión borrosa                                  | 0,6 %               | Poco frecuente             |
| Uveítis                                         | 0,5 %               | Poco frecuente             |
| Disminución de la<br>agudeza visual             | 0,5 %               | Poco frecuente             |
| Iridociclitis                                   | 0,4 %               | Poco frecuente             |
| Iritis                                          | 0,4 %               | Poco frecuente             |
| Sensación de cuerpo<br>extraño                  | 0,4 %               | Poco frecuente             |
| Hemorragia vítrea                               | 0,4 %               | Poco frecuente             |
| Endoftalmitis                                   | 0,3 %               | Poco frecuente             |
| Vitritis                                        | 0,3 %               | Poco frecuente             |
| Hiperemia conjuntival                           | 0,2 %               | Poco frecuente             |
| Desgarro retiniano                              | 0,2 %               | Poco frecuente             |
| Desprendimiento<br>regmatógeno de retina        | <0,1 %              | Rara                       |
| Disminución transitoria<br>de la agudeza visual | <0,1 %              | Rara                       |

### Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Existe un riesgo teórico de eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el ictus y el infarto de miocardio, después del uso intravítreo de inhibidores del VEGF. Se ha observado una tasa de incidencia baja de eventos tromboembólicos arteriales en los ensayos clínicos de VABYSMO en pacientes con DMAEn y EMD. En ninguna de las indicaciones se observaron diferencias notables entre los grupos tratados con VABYSMO y los tratados con el producto de referencia.

### Experiencia posterior a la comercialización: No procede

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con VABYSMO.

#### Vía de administración: Intravítrea

#### Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Generalidades**

Para inyección intravítrea únicamente. VABYSMO debe ser administrado por un médico cualificado con experiencia en inyecciones intravítreas. Cada vial debe usarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.

### **Degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular («húmeda») (DMAEn)**

La dosis recomendada de VABYSMO es de 6 mg (0,05 ml) administrados mediante inyección intravítrea cada 4 semanas (mensualmente) para las 4 primeras dosis y, después, de 6 mg (0,05 ml) mediante inyección intravítrea a intervalos de 16 semanas (4 meses) como máximo. El seguimiento entre las visitas de administración debe programarse teniendo en cuenta el estado del paciente y el criterio del médico.

### **Edema macular diabético (EMD)**

La dosis recomendada de VABYSMO es de 6 mg (0,05 ml) administrados mediante inyección intravítrea cada 4 semanas (mensualmente) para las 4 primeras dosis y, después, de 6 mg (0,05 ml) mediante inyección intravítrea a intervalos de 16 semanas (4 meses) como máximo. El seguimiento entre las visitas de administración debe programarse teniendo en cuenta el estado del paciente y el criterio del médico.

### **Modo de administración**

Antes de la administración, se debe examinar visualmente el vial de VABYSMO para comprobar que no hay partículas ni cambios de color.

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, se debe vigilar a los pacientes por si presentaran un aumento de la presión intraocular. El seguimiento adecuado puede consistir en una comprobación de la perfusión de la papila óptica o una tonometría ocular. Si fuera necesario, se debe disponer de equipo estéril para una punción evacuadora.

Tras la inyección intravítrea, se debe indicar a los pacientes que informen sin demora de cualquier síntoma indicativo de endoftalmitis (por ejemplo, deterioro visual, dolor ocular, enrojecimiento del ojo, fotofobia, visión borrosa).

En las Instrucciones de uso se dan instrucciones completas para la administración de VABYSMO.

### **Duración del tratamiento**

VABYSMO ha sido concebido para el tratamiento a largo plazo.

### **Dosis diferidas u omitidas**

Si se retrasa u omite una dosis, el paciente debe volver para que el médico lo evalúe en la siguiente visita disponible, y la administración continuará dependiendo del criterio del médico.

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe suspender la administración de VABYSMO si los resultados visuales o anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuo.

**Modificaciones de la dosis**

No se recomienda modificar la dosis de VABYSMO.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Norma farmacológica:** 11.3.14.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CDS 2.0 y la información para prescribir CDS 2.0 allegados mediante Radicado No. 20221085830.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4,0 del producto Vabysmo. se considera que:

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

Finalmente, la Sala recomienda declarar el principio activo Faricimab como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002 y recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto.

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

**3.1.2.5 NEXVIAZYME®**

Expediente : 20225304  
Radicado : 20221061223 / 20231152917  
Fecha : 08/06/2023  
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

**Composición:** Cada vial contiene 100 mg de Avalglucosidasa alfa

**Forma Farmacéutica:** Polvo para concentrado para solución para perfusión

**Indicaciones:**

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nexviazyme® está indicado para la terapia de sustitución enzimática a largo plazo para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de Pompe (deficiencia de  $\alpha$ -glucosidasa ácida).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023001984 emitido mediante Acta No.13 de 2022 numeral 3.1.2.5. 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 20221061223 / 20231152917 se presenta respuesta al Auto No. 2023001984 emitido mediante Acta No.13 de 2022 numeral 3.1.2.5. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario para avalglucosidasa alfa en polvo para concentrado para solución para perfusión, vial por 100 mg (NEXVIAZYME®); también solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, evaluación de inserto e información para prescribir versiones locales 01.Febrero de 2022 basadas en el CCDS V2.0-LRC-17-dic-2020, allegados mediante Radicado No. 20221061223.

En el mencionado Auto se recomendó hacer requerimientos de calidad, se solicitó allegar en idioma español las medidas de manejo de riesgo (MMR) adicionales propuestas - Materiales educativos (Guía HCP para el servicio de inmunovigilancia y Guía de infusión en el hogar y se recomendó no *“... aprobar la declaración de nueva entidad química por cuanto el principio activo avalglucosidasa alfa corresponde a la enzima alglucosidasa alfa (equivalente al producto natural), incluida en normas farmacológicas, con algunas modificaciones en el perfil de glucosilación que se manifiestan en cambios farmacocinéticos...”*.

En la respuesta al Auto el interesado reconoce que la avalglucosidasa alfa corresponde a la enzima alglucosidasa alfa con modificaciones en el perfil de glucosilación y argumenta que es una nueva entidad química pues no se encuentra en la Normas Farmacológicas Colombianas y explica que su desarrollo implicó esfuerzo considerable en el desarrollo preclínico y clínico, que el cambio molecular optimiza *“...la captación celular de la molécula y por lo tanto también se optimizó su eficacia en la respuesta clínica de los pacientes en comparación con la terapia estándar actual”*, *“... que “la protección de datos está encaminada a proteger el programa de desarrollo clínico de la avalglucosidasa alfa...”*, que el único requisito para declarar nueva entidad química es no estar incluida en Normas Farmacológicas en Colombia y que no cabe dentro de las excepciones y que solicita que se protejan los datos de prueba que señala.

La Sala considera que las modificaciones en el perfil de glucosilación de la alglucosidasa alfa son de carácter farmacocinético al producir una distribución en el organismo diferente de la molécula y que por tanto cabe dentro de las excepciones mencionadas en el

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Parágrafo del Artículo 1 del Decreto 2085, por lo cual la Sala recomienda no aceptar la solicitud de declaración de nueva entidad química.

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

**Composición:** Cada vial contiene 100 mg de Avalglucosidasa alfa

**Forma Farmacéutica:** Polvo para concentrado para solución para perfusión

**Indicaciones:**

Nexviazyme® está indicado para la terapia de sustitución enzimática a largo plazo para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de Pompe (deficiencia de  $\alpha$ -glucosidasa ácida).

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad con riesgo de vida al principio activo o a cualquiera de los excipientes cuando la reexposición no sea eficaz

**Precauciones y advertencias:**

#### **Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia**

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, en pacientes tratados con Nexviazyme®. En los ensayos clínicos, 60 (43,5%) pacientes experimentaron reacciones de hipersensibilidad, incluidos 6 pacientes que informaron reacciones de hipersensibilidad graves y 2 pacientes que experimentaron anafilaxia. Algunas de las reacciones de hipersensibilidad fueron mediadas por IgE. Los síntomas de anafilaxia incluyeron dificultad respiratoria, presión en el pecho, enrojecimiento generalizado, tos, mareos, náuseas, enrojecimiento de las palmas, hinchazón del labio inferior, disminución de los ruidos respiratorios, enrojecimiento de los pies, hinchazón de la lengua, picazón en las palmas y los pies y desaturación de oxígeno. Los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad graves incluyeron insuficiencia respiratoria, dificultad respiratoria y erupción cutánea.

Cuando se administra Nexviazyme® las medidas de atención médica adecuadas, incluido el equipo de reanimación cardiopulmonar, especialmente para pacientes con hipertrofia cardíaca y pacientes con la función respiratoria comprometida de manera significativa, deben estar fácilmente disponibles.

Si se produce una hipersensibilidad grave o anafilaxia, Nexviazyme® debe suspenderse inmediatamente y debe iniciarse el tratamiento médico adecuado. Deben considerarse los riesgos y beneficios de la readministración de Nexviazyme® después de la anafilaxia o de una reacción de hipersensibilidad grave. Algunos pacientes han sido expuestos nuevamente usando velocidades de infusión más lentas a una dosis más baja que la dosis recomendada. En pacientes con hipersensibilidad grave, se debe considerar el procedimiento de desensibilización para Nexviazyme®. Si se toma la decisión de volver a

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

administrar el producto, se debe extremar la precaución y disponer de las medidas de reanimación adecuadas. Una vez que el paciente tolera la infusión, se puede aumentar la dosis para alcanzar la dosis aprobada.

Si se producen reacciones de hipersensibilidad leves o moderadas, la velocidad de infusión puede reducirse o detenerse temporalmente.

### **Reacciones Asociadas a la Infusión (RAIs)**

En los estudios clínicos, se informó que las RAIs se producían en cualquier momento durante y/o pocas horas después de la infusión de Nexviazyme® y fueron más probables con velocidades de infusión más altas. Se notificaron RAIs en aproximadamente el 30,4% de pacientes tratados con Nexviazyme en estudios clínicos. La mayoría de las RAIs se evaluaron como leves a moderadas e incluyeron síntomas como escalofríos, tos, diarrea, eritema, fatiga, dolor de cabeza, enfermedad similar a la influenza, náuseas, hiperemia ocular, dolor en las extremidades, prurito, erupción cutánea, erupción eritematosa, taquicardia, urticaria, vómitos, malestar en el pecho, mareos, hiperhidrosis, hinchazón de los labios, disminución de la saturación de oxígeno, dolor, eritema palmar, hinchazón de la lengua y temblores. En los estudios clínicos, 3 (2,2%) pacientes informaron reacciones adversas graves que incluían síntomas de malestar en el pecho, náuseas y aumento de la presión arterial.

Los pacientes con una enfermedad aguda subyacente parecen tener un mayor riesgo de RAIs en el momento de la infusión de Nexviazyme®. Los pacientes con enfermedad de Pompe avanzada pueden tener comprometida la función cardíaca y respiratoria, lo que puede predisponerlos a un mayor riesgo de complicaciones graves por las RAIs.

Se pueden administrar antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides para prevenir o reducir las RAIs. Sin embargo, estas reacciones pueden seguir ocurriendo en los pacientes aún después de recibir el tratamiento previo.

Si se producen RAIs, se debe considerar la interrupción inmediata de la administración de Nexviazyme® e iniciar el tratamiento médico adecuado. Después de una RAI grave deben considerarse los beneficios y los riesgos de volver a administrar Nexviazyme®. Algunos pacientes han sido expuestos nuevamente usando velocidades de infusión más lentas a una dosis más baja que la dosis recomendada.

Una vez que el paciente tolera la infusión, se puede aumentar la dosis para alcanzar la dosis aprobada. Si se producen reacciones adversas leves o moderadas independientemente del tratamiento previo, disminuir la velocidad de la infusión o detener temporalmente la infusión puede mejorar los síntomas.

A algunos pacientes se les ha administrado nuevamente Nexviazyme® utilizando velocidades de infusión más lentas y con una dosis inferior a la recomendada. Una vez que el paciente tolera la infusión, la dosis puede aumentarse hasta alcanzar la dosis aprobada. Si se produce una RAI leve o moderado independientemente del tratamiento previo, la disminución de la velocidad de infusión o la interrupción temporal de la infusión puede mejorar los síntomas.

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Inmunogenicidad**

Se notificaron anticuerpos- anti-fármaco (AAF) durante el tratamiento tanto en pacientes sin tratamiento previo (95%) como en pacientes con experiencia en el tratamiento (49%) (ver sección Reacciones Adversas).

Las RAIs y las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir independientemente del desarrollo de los AAF. La mayoría de las RAIs y las reacciones de hipersensibilidad fueron leves o moderadas y se manejaron con las prácticas clínicas habituales. En los pacientes que no habían recibido tratamiento previo, se observó una tendencia de aumento en la incidencia de las RAI con el aumento de los títulos de AAF, con la mayor incidencia de RAI (61,5%) registrada en el rango de títulos máximos de AAF  $\geq 12.800$ , en comparación con una incidencia del 24,1% en pacientes con títulos intermedios de AAF 1.6006.400, una incidencia del 7,1% en los que tenían títulos bajos de AAF 100-800 y una incidencia del 33,3% en los que tenían AAF negativo. En los estudios clínicos, el desarrollo de AAF no afectó la eficacia clínica. (ver sección Reacciones Adversas).

Se puede considerar realizar pruebas de AAF si los pacientes no responden a la terapia. Se puede considerar realizar pruebas inmunológicas basadas en eventos adversos, incluyendo AAF IgG e IgE, en pacientes con riesgo de reacción alérgica o reacción anafiláctica previa a la alglucosidasa alfa.

### **Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda**

Se debe tener precaución al administrar Nexviazyme® a pacientes susceptibles a la sobrecarga hídrica o a pacientes con enfermedad respiratoria aguda subyacente o función cardíaca y/o respiratoria comprometida para quienes está indicada la restricción de líquidos. Estos pacientes pueden tener riesgo de exacerbación grave de su estado cardíaco o respiratorio durante la infusión. Se debe disponer fácilmente de medidas de seguimiento y apoyo médico adecuados durante infusión de Nexviazyme®, y algunos pacientes pueden requerir tiempos de observación prolongados que deben basarse en las necesidades individuales del paciente.

### **Arritmia cardíaca y muerte súbita durante la anestesia general para la colocación de catéteres venosos centrales**

Se debe tener precaución al administrar anestesia general durante la colocación de un catéter venoso central o para otros procedimientos quirúrgicos en pacientes con IOPD con hipertrofia cardíaca.

La arritmia cardíaca, incluida la fibrilación ventricular, la taquicardia ventricular y la bradicardia, que provocan paro cardíaco o muerte, o que requieren reanimación cardíaca o desfibrilación, se han asociado con el uso de anestesia general en pacientes con IOPD con hipertrofia cardíaca.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No hay datos disponibles sobre el uso de Nexviazyme® en mujeres embarazadas. No se puede concluir si es seguro el uso de Nexviazyme® durante el embarazo.

Nexviazyme® debe usarse durante el embarazo solo si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluidos los del feto.

Todos los estudios de toxicidad reproductiva en ratones incluyeron el tratamiento previo con difenhidramina (DPH) para prevenir o minimizar las reacciones de hipersensibilidad. Los efectos de Nexviazyme® se evaluaron con base en la comparación con un grupo de control tratado solamente con DPH. Se hicieron pruebas con conejos en estudios de toxicidad reproductiva los cuales no fueron tratados previamente con DPH debido a que no se observaron reacciones de hipersensibilidad.

Los estudios de toxicidad embriofetal realizados en ratones hembras en estado de gestación a dosis de 0, 10, 20 o 50 mg/kg/día administrados por vía intravenosa una vez al día en los días 6 a 15 de gestación dieron como resultado una respuesta inmunológica, incluida una respuesta anafilactoide, en algunas madres a la dosis más alta de 50 mg/kg/día (1,7 veces el área bajo la curva (AUC) en estado estacionario en humanos a la dosis quincenal recomendada de 20 mg/kg para pacientes con LOPD). En este grupo se observó un aumento de la pérdida posimplantación y del número medio de reabsorciones tardías. Los estudios de transferencia placentaria determinaron que la avalglucosidasa alfa no se transporta de la circulación materna a la fetal en ratones, lo que sugiere que los efectos embriofetales se debieron a la toxicidad materna relacionada con la respuesta inmunológica. El nivel materno sin efectos adversos observados (NOAEL) fue de 50 mg/kg/día IV (ABC0-24 = 2080 µg·h/mL) y el NOAEL de desarrollo fue de 20 mg/kg/día IV (ABC0-24 = 582 µg h/mL) (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Los estudios de toxicidad embriofetal realizados en conejos a dosis de 0, 30, 60 y 100 mg/kg/día administradas por vía intravenosa una vez al día en los días de gestación 6 a 19 no produjeron efectos adversos en los fetos a la dosis más alta (100 mg/kg/día; 6,4 veces el AUC en estado estacionario en humanos a la dosis quincenal recomendada de 20 mg/kg para pacientes con LOPD). Además, la administración de Nexviazyme por vía intravenosa día por medio en ratones desde el día de gestación 6 hasta el día postparto (DPP) 20 no produjo efectos adversos en las crías a la dosis más alta de 50 mg/kg (exposición materna no se evaluó). (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

### Lactancia

No hay datos disponibles sobre la presencia de Nexviazyme® en la leche materna o los efectos de Nexviazyme® sobre la producción de leche o en el lactante. No se pueden sacar conclusiones sobre si Nexviazyme® es seguro para usar durante la lactancia. Nexviazyme® debe usarse durante la lactancia solo si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluidos los del niño lactante. (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

### Fertilidad

Los efectos de Nexviazyme® sobre la fertilidad se evaluaron en ratones macho y hembra tras la administración de 0, 10, 20 o 50 mg/kg por vía intravenosa día por medio antes de

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la cohabitación, hasta el día 7 de gestación. No hubo efectos sobre la fertilidad. El NOAEL fue de 50 mg/kg/dosis.

#### Reacciones adversas:

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS, cuando corresponde: Muy común  $\geq 10\%$ ; Común  $\geq 1$  y  $< 10\%$ ; Poco común  $\geq 0.1$  y  $< 1\%$ ; Raro  $\geq 0.01$  y  $< 0.1\%$ ; Muy raro  $< 0.01\%$ ; Desconocido (no puede ser estimado con los datos disponibles).

#### Ensayos clínicos

##### *Resumen del perfil de seguridad*

El análisis de seguridad combinado de 4 estudios clínicos (EFC14028/COMET, ACT14132 / mini-COMET, TDR12857/NEO y LTS13769/NEO-EXT) incluyó un total de 138 pacientes (118 adultos y 20 pacientes pediátricos) tratados con Nexviazyme.

Las reacciones adversas graves notificadas en pacientes tratados con Nexviazyme® fueron dolor de cabeza, disnea, dificultad respiratoria, náuseas, decoloración de la piel, escalofríos, molestias torácicas, pirexia, aumento de la presión arterial, aumento de la temperatura corporal, aumento de la frecuencia cardíaca y disminución de la saturación de oxígeno. Un total de 2 pacientes que recibieron Nexviazyme® en estudios clínicos interrumpieron el tratamiento de forma permanente, de ellos 1 paciente interrumpió el tratamiento debido a un acontecimiento adverso grave. Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) más frecuentes ( $>5\%$ ) fueron dolor de cabeza, náuseas, prurito, erupción cutánea, urticaria, fatiga y escalofríos. Se notificaron RAI en el 30,4% de los pacientes.

El 30,4% de los pacientes presentaron RAIs. Las RAIs notificadas en más de un paciente incluyeron escalofríos, tos, diarrea, eritema, fatiga, cefalea, enfermedad similar a la gripe, náuseas, hiperemia ocular, dolor en las extremidades, prurito, erupción cutánea, erupción eritematosa, taquicardia, urticaria, vómitos, molestias en el pecho, mareos, hiperhidrosis, hinchazón de los labios, disminución de la saturación de oxígeno, dolor, eritema palmar, hinchazón de lengua y temblor. La mayoría de las RAI se evaluaron como de leve a moderada.

Las reacciones adversas notificadas en al menos 3 pacientes ( $\geq 2\%$ ) tratados con Nexviazyme en el análisis conjunto de los estudios clínicos se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1 – Reacciones adversas que ocurrieron en al menos 3 pacientes ( $\geq 2\%$ ) tratados con Nexviazyme® en análisis agrupado de estudios clínicos.

| Sistema de clasificación de órganos                            | Frecuencia | Nexviazyme® pacientes (N = 138) |                            |
|----------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------|----------------------------|
|                                                                |            | Término preferido               | Número de pacientes, n (%) |
| Trastornos del sistema nervioso                                | Común      | Dolor de cabeza                 | 10 (7,2)                   |
|                                                                |            | Mareo                           | 4 (2,9)                    |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.           | Común      | Tos                             | 3 (2,2)                    |
|                                                                |            | Disnea                          | 3 (2,2)                    |
| Trastornos gastrointestinales                                  | Común      | Náuseas                         | 8 (5,8)                    |
|                                                                |            | Diarrea                         | 3 (2,2)                    |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                  | Común      | Prurito                         | 13 (9,4)                   |
|                                                                |            | Erupción                        | 11 (8,0)                   |
|                                                                |            | Urticaria                       | 9 (6,5)                    |
|                                                                |            | Eritema                         | 4 (2,9)                    |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo         | Común      | Espasmos musculares             | 4 (2,9)                    |
|                                                                |            | Mialgia                         | 4 (2,9)                    |
| Trastornos generales y condiciones del lugar de administración | Común      | Fatiga                          | 9 (6,5)                    |
|                                                                |            | Escalofríos                     | 7 (5,1)                    |
|                                                                |            | Molestias en el pecho           | 3 (2,2)                    |
|                                                                |            | Dolor                           | 3 (2,2)                    |

Fuente: Módulo 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, Sección 3.1.1.2 Eventos adversos emergentes del tratamiento relacionados con el medicamento del estudio

En un estudio comparativo, EFC14028/COMET, 100 pacientes con LOPD entre 16 a 78 años que no habían recibido terapia de reemplazo enzimático fueron tratados con 20 mg/kg de Nexviazyme® (n = 51) o 20 mg/kg de alglucosidasa alfa (n = 49). Se notificaron reacciones adversas graves en el 2% de los pacientes tratados con Nexviazyme® y el 6,1% de los tratados con alglucosidasa alfa. Un total de 4 pacientes que recibieron alglucosidasa alfa en el estudio interrumpieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas; ninguno de los pacientes del grupo Nexviazyme® interrumpió permanentemente el tratamiento. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (> 5%) fueron dolor de cabeza, náuseas, prurito, urticaria y fatiga.

Se notificaron RAI en el 25,5% de los pacientes tratados con Nexviazyme®, en comparación con el 32,7% de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa. Todas las RAI notificadas en más de 1 paciente fueron de leves a moderados e incluyeron dolor de cabeza, escalofríos, mareos, disnea, eritema, rubor, diarrea, náuseas, prurito, erupción cutánea, urticaria y sensación de calor. Se notificaron reacciones adversas graves en 2 pacientes tratados con alglucosidasa alfa; No hubo informes de reacciones adversas graves en pacientes tratados con Nexviazyme.

Las RAM notificadas en al menos 2 pacientes ( $\geq 2\%$ ) tratados con Nexviazyme en el estudio EFC14028/COMET se enumeran en la Tabla 2. Las reacciones adversas notificadas en otros estudios clínicos con pacientes de LOPD fueron mareos, tos, disnea, eritema, espasmos musculares, mialgia, escalofríos, molestias en el pecho y dolor.

**Tabla 2 - Reacciones adversas notificadas en al menos 2 pacientes ( $\geq 2\%$ ) tratados con Nexviazyme® en el estudio COMET**

| Sistema de clasificación de órganos                            | Término preferido | Nexviazyme® (N = 51)<br>No. de pacientes n (%) | Alglucosidasa alfa (N = 49)<br>No. de pacientes n (%) |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                                | Dolor de cabeza   | 3 (5,9)                                        | 6 (12,2)                                              |
| Trastornos gastrointestinales                                  | Náusea            | 3 (5,9)                                        | 5 (10,2)                                              |
|                                                                | Diarrea           | 2 (3,9)                                        | 0 (0)                                                 |
|                                                                | Vómitos           | 2 (3,9)                                        | 0 (0)                                                 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                  | Prurito           | 4 (7,8)                                        | 4 (8,2)                                               |
|                                                                | Urticaria         | 3 (5,9)                                        | 1 (2,0)                                               |
|                                                                | Erupción          | 2 (3,9)                                        | 3 (6,1)                                               |
| Trastornos generales y condiciones del lugar de administración | Fatiga            | 3 (5,9)                                        | 3 (6,1)                                               |

Fuente: EFC14028 (COMET); RSC 16.2.7.2.3

En el estudio 2, ACT14132/mini-COMET, las reacciones adversas en pacientes con IOPD se basan en la exposición a 19 pacientes de 1 a 12 años. En 4 pacientes se produjeron reacciones adversas como erupción cutánea, urticaria y prurito. No se produjeron reacciones adversas graves en el estudio. No hubo muertes ni interrupción del estudio como resultado de reacciones adversas.

### Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido 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 Nexviazyme® en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede ser engañosa.

La incidencia de la respuesta del AAF a la avalglucosidasa alfa en pacientes tratados con Nexviazyme® con enfermedad de Pompe se muestra en la Tabla 3. La mediana del tiempo hasta la seroconversión fue de 8,3 semanas.

En pacientes adultos sin tratamiento previo, se observó la aparición de RAI tanto en pacientes con AAF positivos como con AAF negativos. Se observó un aumento en la incidencia de RAI e hipersensibilidad con títulos IgG AAF más altos. En los pacientes adultos con experiencia en terapia de reemplazo enzimático (TRE), la aparición de RAIs e hipersensibilidad fue mayor en los pacientes que desarrollaron AAF emergente en el

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento en comparación con los pacientes que fueron AAF negativos. Un (1) paciente sin tratamiento previo y 1 paciente con experiencia en tratamiento desarrollaron anafilaxia. Las apariciones de RAI fueron similares entre los pacientes pediátricos con estado positivo y negativo de AAF. No hubo pacientes pediátricos que desarrollaron reacciones anafilácticas.

En el estudio clínico EFC14028/COMET, se encontraron en 2 pacientes Títulos de Anticuerpos Altos Mantenidos (HSAT) a Nexviazyme pero esto no se asoció con una pérdida de eficacia. Los estudios de reactividad cruzada de ADA demostraron que la mayoría de los pacientes generan anticuerpos de reacción cruzada con la alglucosidasa alfa. En la semana 49, se detectaron anticuerpos específicos contra Nexviazyme en 3 (5,9%) pacientes. El AAF no afectó las medidas de eficacia, mientras que se observaron impactos limitados sobre la farmacocinética y la farmacodinamia, principalmente en pacientes con títulos elevados.

Tabla 3 - Incidencia de la respuesta AAF en pacientes con LOPD y IOPD

|                                             | Nexviazyme                                                         |                                                                            |                                            |                                             | Alglucosidasa alfa                                          |                                                                         |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                                             | Pacientes sin tratamiento previo AAF Avalglucosidasa alfa (N = 61) | Pacientes con experiencia en tratamiento AAF Avalglucosidasa alfa (N = 73) |                                            |                                             | En el período de análisis primario - AAF Alglucosidasa alfa |                                                                         |
|                                             | Adultos                                                            | Adultos                                                                    | Pediatría                                  | Pediatría                                   | Adultos                                                     | Pediatría                                                               |
|                                             | 20 mg/kg cada dos semanas (N = 61)<br>N (%)                        | 20 mg/kg cada dos semanas (N = 55)<br>N (%)                                | 20 mg/kg cada dos semanas (N = 6)<br>N (%) | 40 mg/kg cada dos semanas (N = 10)<br>N (%) | 20 mg/kg cada dos semanas (N = 48)<br>N (%)                 | 20 mg/kg cada dos semanas a 40 mg/kg cada semana mg/kg (N = 6)<br>N (%) |
| AAF en la línea base                        | 2 (3,3)                                                            | 40 (72,7)                                                                  | 1 (16,7)                                   | 1 (10)                                      | 2 (4,2)                                                     | 3 (50)                                                                  |
| Tratamiento emergente AAF <sup>a</sup>      | 58 (95,1)                                                          | 27 (49,1)                                                                  | 1 (16,6)                                   | 5 (50)                                      | 46 (95,8)                                                   | 3 (50)                                                                  |
| AAF inducida por tratamiento                | 56 (94,9)                                                          | 9 (60,0) <sup>c</sup>                                                      | 1 (16,6)                                   | 4 (40)                                      | 44 (95,7)                                                   | 1 (33,3)                                                                |
| AAF potenciada por el tratamiento           | 2 (100)                                                            | 18 (45,0) <sup>b</sup>                                                     | 0                                          | 1 (10)                                      | 2 (100)                                                     | 2 (66,7)                                                                |
| Anticuerpo neutralizante                    |                                                                    |                                                                            |                                            |                                             |                                                             |                                                                         |
| Ambos tipos de NAb                          | 13 (21,1)                                                          | 2 (3,6)                                                                    | 0                                          | 0                                           | ND <sup>d</sup>                                             | ND <sup>d</sup>                                                         |
| Actividad de la enzima inhibidora, solo     | 4 (6,6)                                                            | 8 (14,5)                                                                   | 0                                          | 0                                           | 4 (8,3)                                                     | 2 (33,3)                                                                |
| Inhibición de la absorción de enzimas, solo | 10 (16,4)                                                          | 8 (14,5)                                                                   | 0                                          | 0                                           | 19 (39,6)                                                   | 0                                                                       |

a Tratamiento emergente = tratamiento inducido + tratamiento potenciado.

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

b Incidencia de AAF potenciada con el tratamiento definida como  $100 \times$  (pacientes con AFA positivo-potenciada con el tratamiento) / (número de pacientes evaluables con AAF positivo al inicio del estudio).

c La incidencia de ADA inducida por tratamiento se define como  $100 \times$  (pacientes positivos de ADA inducida por tratamiento) / (número de pacientes evaluables con AAF negativo al inicio del estudio).

d No determinado.

**Interacciones:**

**Medicamento/Medicamento**

No se han realizado estudios sobre la interacción entre Nexviazyme® y otros medicamentos.

**Medicamento/Alimentos**

No se han realizado estudios sobre la interacción entre Nexviazyme® y otros medicamentos.

**Incompatibilidades farmacéuticas**

En ausencia de estudios de compatibilidad, Nexviazyme® no debe mezclarse con otros medicamentos.

**Vía de administración:** Intravenosa

**Dosificación y Grupo etario:**

**Pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD)**

La dosis recomendada de Nexviazyme® es de 20 mg/kg de peso corporal administrados cada dos semanas.

**Pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD)**

La dosis recomendada de Nexviazyme® es de 40 mg/kg de peso corporal administrados cada dos semanas.

**Grupo etario**

Adultos, Adolescentes y niños a partir de 6 meses de edad

**Condición de venta:**

- Venta con fórmula médica
- Uso institucional

**Norma farmacológica:** 8.2.7.0.N100

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión local 01. Febrero de 2022 basado en el CCDS V2.0-LRC-17-dic2020 y la información para prescribir versión local**

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

01.Febrero de 2022 basado en el CCDS V2.0-LRC-17-dic-2020. allegado mediante Radicado No. 20221061223.

Finalmente, la Sala aclara que el texto *“El principio activo Galsulfasa debe ser retirado de la norma 8.2.7.0.N100 e incluirse en una nueva norma farmacológica independiente (8.2.7.0.N270) “se acepta para el manejo de la mucopolisacaridosis tipo VI (enfermedad de Maroteaux-Lamy)”*, no fue un requerimiento sino una modificación de la norma farmacológica e informa que la norma farmacológica para avalglucosidasa alfa es 8.2.7.0.N100, la misma que para alglucosidasa alfa.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,3 del producto NEXVIAZYME se considera que:

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

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

### 3.1.2.6 DOVIQEV®

Expediente : 20215692  
Radicado : 20211240073 / 20231256720  
Fecha : 29/09/2023  
Interesado : SEAGEN INC

Composición:

Cada vial de DOVIQEV 20 mg con polvo liofilizado para reconstitución para inyección contiene Enfortumab vedotina 20 mg

Cada vial de DOVIQEV 30 mg con polvo liofilizado para reconstitución para inyección contiene Enfortumab vedotina 30 mg

**Forma Farmacéutica:** Polvo liofilizado estéril

### Indicaciones:

DOVIQEV está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico (CUM) que:

Acta No. 19 de 2024 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Hayan recibido previamente un receptor de muerte programada 1 (PD-1) o un inhibidor del ligando de muerte programado 1 (PD-L1), y quimioterapia con platino, o
- Son inelegibles para recibir quimioterapia con cisplatino y hayan recibido previamente una o más líneas de tratamiento.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023008401 emitido mediante Acta No.08 de 2022 numeral 3.1.2.2. 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 en respuesta al concepto emitido en el Acta No.08 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.2, mediante Radicados 20211240073 / 20231256720 el interesado solicita aprobación de evaluación farmacológica y asimismo aprobación de inserto e información para prescribir, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información así:

**Composición:**

**Cada vial de Enfortumab vedotina contiene 20 mg de con polvo liofilizado para reconstitución para inyección.**

**Cada vial de Enfortumab vedotina contiene 30 mg de con polvo liofilizado para reconstitución para inyección.**

**Forma Farmacéutica:** Polvo liofilizado estéril

**Indicaciones:**

**DOVIQEV** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico (CUM) que:

- Hayan recibido previamente un medicamento inhibidor del receptor de muerte programada 1 (PD-1) o un inhibidor del ligando de muerte programado 1 (PD-L1), y quimioterapia con platino, o
- Son inelegibles para recibir quimioterapia con cisplatino y hayan recibido previamente una o más líneas de tratamiento.

**Contraindicaciones:**

**DOVIQEV** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a enfortumab vedotin o a alguno de los excipientes presentes en su formulación.

**Precauciones y advertencias:**

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Reacciones cutáneas

Las reacciones cutáneas son eventos previstos en el objetivo, ya que la nectina-4 se expresa en piel. Ocurrieron reacciones adversas cutáneas severas, incluidos casos mortales de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET) en pacientes tratados con DOVIQEV. SSJ y NET ocurrieron principalmente durante el primer ciclo de tratamiento, pero pueden ocurrir después.

Se informaron reacciones cutáneas en 55% de los 680 pacientes tratados con DOVIQEV en estudios clínicos. El veintitrés por ciento (23%) de los pacientes presentó erupción maculopapular y el 33% presentó prurito. Ocurrieron reacciones cutáneas de grado 3 – 4 en el 13% de los pacientes, que incluyeron erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción o erupción medicamentosa. En los estudios clínicos, la mediana de tiempo hasta la aparición de reacciones cutáneas graves fue de 0,6 meses (intervalo: 0,1 a 6,4 meses). Entre los pacientes que presentaron una reacción cutánea que provocó la interrupción de la dosis y luego reiniciaron DOVIQEV (n = 59), el 24% de los pacientes que reiniciaron la administración con la misma dosis y el 16% de los pacientes que reiniciaron la administración con una dosis reducida presentaron reacciones cutáneas graves recurrentes. Las reacciones cutáneas provocaron la suspensión permanente de DOVIQEV en el 2,6% de los pacientes [consultar Reacciones Adversas].

Vigilar estrechamente a los pacientes durante todo el tratamiento para detectar reacciones cutáneas. Según esté clínicamente indicado, considerar antihistamínicos y corticoesteroides tópicos.

Suspender DOVIQEV y considerar una consulta con especialistas para las reacciones cutáneas graves (grado 3) o la sospecha de síndrome de Stevens-Johnsons o necrólisis epidérmica tóxica.

Suspender DOVIQEV en forma permanente en pacientes con síndrome de Stevens-Johnsons o necrólisis epidérmica tóxica confirmados; o en caso de reacciones cutáneas de grado 4 o de grado 3 recurrentes [consultar Posología y Modo de Administración].

### Hiperglucemia

Ocurrieron hiperglucemia y cetoacidosis diabética (CAD), incluso eventos mortales, en pacientes con y sin diabetes mellitus preexistente tratados con DOVIQEV.

Los pacientes con hemoglobina de base de A1C  $\geq 8\%$  fueron excluidos de los estudios clínicos. En estudios clínicos, 14% de los 680 pacientes tratados con DOVIQEV desarrolló hiperglucemia; 7% de los pacientes desarrolló hiperglucemia de grado 3-4. La incidencia de hiperglucemia de grado 3 - 4 aumentó consistentemente en los pacientes con mayor índice de masa corporal y en los pacientes con una mayor A1C de base. El cinco por ciento (5%) de los pacientes requirieron el inicio de la terapia con insulina para el tratamiento de la hiperglucemia. El tiempo medio hasta el inicio de la hiperglucemia fue de 0,6 meses (intervalo: 0,1 a 20,3 meses). La hiperglucemia provocó a la interrupción de DOVIQEV en el 0,6% de los pacientes [consultar Reacciones Adversas].

Controlar de cerca los niveles de glucemia en los pacientes con diabetes mellitus o hiperglucemia, o con riesgo de desarrollarlas.

Suspender DOVIQEV si la glucemia está elevada (>250 mg/dL) [consultar Posología y Modo de Administración].

### **Neuropatía periférica**

La neuropatía periférica, ocurrió en 52% de los 680 pacientes tratados con DOVIQEV en estudios clínicos incluyendo el 39% con neuropatía sensorial, el 7% con debilidad muscular y el 6% con neuropatía motora; 4% de ellos experimentaron reacciones graves de grado 3 - 4. La neuropatía periférica ocurrió en pacientes tratados con DOVIQEV con o sin neuropatía periférica preexistente. La mediana de tiempo hasta la aparición de neuropatía periférica de grado  $\geq 2$  fue de 4,6 meses (intervalo: 0,1 a 15,8 meses). La neuropatía llevó a la suspensión del tratamiento en 5% de los pacientes [consultar Reacciones Adversas].

Controlar a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía periférica nueva o que empeore y considerar la interrupción o reducción de la dosis de DOVIQEV cuando ocurra neuropatía periférica. Suspender el uso de DOVIQEV de forma permanente en pacientes que desarrollen neuropatía periférica de grado  $>3$  [consultar Posología y Modo de Administración].

### **Trastornos oculares**

Se informaron trastornos oculares en 40% de los 384 pacientes tratados con DOVIQEV en estudios clínicos en los que se realizaron exámenes oftalmológicos programados. La mayoría de estos eventos incluyeron eventos asociados con ojos secos, como queratitis, visión borrosa, aumento del lagrimeo, conjuntivitis, deficiencia de células madre del limbo y queratopatía.

Los síntomas de ojo seco se produjeron en el 34% de los pacientes y la visión borrosa, en el 13% de los pacientes durante el tratamiento con DOVIQEV. La mediana de tiempo hasta la aparición de un trastorno ocular sintomático fue de 1,6 meses (intervalo: 0 a 19,1 meses). Controlar a los pacientes para detectar trastornos oculares. Considerar las lágrimas artificiales como tratamiento preventivo para los ojos secos y realizar una evaluación oftalmológica si se presentan síntomas oculares o si estos no se resolvieron. Considerar un tratamiento con esteroides tópicos oftálmicos, si así se indica después de un examen oftalmológico. Considerar la interrupción o reducción de la dosis de DOVIQEV en caso de trastornos oculares sintomáticos.

### **Extravasación en el lugar de la infusión**

Se observaron reacciones secundarias cutáneas y del tejido blando a la extravasación después de la administración de DOVIQEV. De los 680 pacientes, 1,6% experimentaron reacciones cutáneas y de tejidos blandos (incluido un 0,3% que experimentó reacciones de grado 3 - 4). Las reacciones pueden ser tardías. El eritema, la hinchazón, el aumento de la temperatura y el dolor empeoraron hasta 2-7 días tras la extravasación y se

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

resolvieron dentro de las 1 - 4 semanas del pico. Dos pacientes (0,3%) desarrollaron reacciones de extravasación con celulitis, ampollas/vesículas o exfoliación secundarias. Garantizar un acceso venoso adecuado antes de iniciar la administración de DOVIQEV y controlar la posible extravasación durante la administración. Si se produce una extravasación, detener la infusión y controlar las reacciones adversas.

### **Poblaciones especiales:**

#### **Uso en poblaciones específicas**

#### **Embarazo**

##### ***Resumen de riesgos***

Según el mecanismo de acción y los hallazgos en animales, DOVIQEV puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [consultar Mecanismo de Acción]. No se cuenta con datos de estudios realizados en seres humanos sobre el uso de DOVIQEV en mujeres embarazadas que permitan informar sobre un riesgo asociado al medicamento. En un estudio de reproducción animal, la administración de enfortumab vedotina a ratas preñadas durante la organogénesis causó toxicidad materna, mortalidad embriofetal, malformaciones estructurales y anomalías esqueléticas con exposiciones maternas aproximadamente similares a las exposiciones con la dosis recomendada para seres humanos de 1,25 mg/kg (consultar Datos). Informar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo subyacente de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en la población indicada.

#### **Datos**

##### ***Datos de estudios en animales***

En un estudio piloto de desarrollo embriofetal en ratas, la administración de enfortumab vedotina el día 6 y 13 de gestación durante el período de organogénesis resultó en la pérdida de toda la camada en todas las ratas preñadas con la dosis materna tóxica de 5 mg/kg (aproximadamente 3 veces la exposición con la dosis humana recomendada). Una dosis de 2 mg/kg (aproximadamente similar a la exposición a la dosis humana recomendada) causó toxicidad materna, mortalidad embriofetal y malformaciones estructurales que incluían gastrosquisis, malrotación de las extremidades posteriores, ausencia de pata delantera, posición anómala de los órganos internos y arco cervical fusionado. Además, se observaron alteraciones esqueléticas (esternebras asimétricas, fusionadas, osificadas de manera incompleta y deformadas, arco cervical deformado y osificación unilateral de los centros torácicos) y una disminución del peso fetal.

#### **Lactancia**

##### ***Resumen de riesgos***

No hay datos sobre la presencia de enfortumab vedotina en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, se debe aconsejar a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con DOVIQEV y durante al menos 6 meses después de la última dosis.

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## **Mujeres y hombres con potencial reproductivo**

### ***Pruebas de embarazo***

Verificar el estado de embarazo en las mujeres con potencial reproductivo en los 7 días antes de comenzar el tratamiento con DOVIQEV [consultar Uso en poblaciones específicas].

## **Anticoncepción**

### ***Mujeres***

DOVIQEV puede causar daño fetal si se lo administra a una mujer embarazada [consultar Uso en poblaciones específicas]. Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con DOVIQEV y por 6 meses después de la última dosis.

### ***Hombres***

Recomendar a los pacientes hombres que tengan parejas mujeres con potencial reproductivo usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con DOVIQEV y durante 4 meses después de la última dosis.

## **Infertilidad**

### ***Hombres***

Según los resultados obtenidos de estudios realizados en animales, DOVIQEV puede perjudicar la fertilidad de los hombres [consultar Toxicología preclínica].

## **Uso pediátrico**

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

## **Uso geriátrico**

De los 680 pacientes tratados con DOVIQEV en estudios clínicos, 440 (65%) tenían 65 años o más y 168 (25%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes [consultar Farmacocinética].

## **Deterioro hepático**

DOVIQEV solo se ha evaluado en una cantidad limitada de pacientes con deterioro hepático moderado ( $n=3$ ) y no se ha evaluado en pacientes con deterioro hepático grave. No es necesario ajustar la dosis inicial cuando se administra DOVIQEV a pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total de 1 a  $1,5 \times \text{ULN}$  y cualquier valor de AST  $< \text{ULN}$ , o bilirrubina total  $\leq \text{ULN}$  y AST  $> \text{ULN}$ ).

## **Deterioro renal**

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve (clearance de creatinina (CrCL) >60-90 mL/min), moderado (CrCL 30-60 mL/min) o grave (CrCL <30 mL/min) [consultar Farmacocinética].

#### Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del etiquetado:

- Reacciones cutáneas
- Hiperglucemia
- Neuropatía periférica
- Trastornos oculares
- Extravasación en el lugar de la infusión

#### Experiencia en ensayos clínicos

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

La población de seguridad agrupada que se describe en la sección Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a DOVIQEV como agente único en dosis de 1,25 mg/kg en 680 pacientes en los ensayos EV-301, EV-201, EV-101 y EV-102. Los trastornos oculares son reflejo de 384 pacientes de los estudios EV-201, EV-101 y EV-102. Entre los 680 pacientes que recibieron DOVIQEV, el 36% estuvo expuesto durante >6 meses y el 9% estuvo expuesto durante ≥12 meses. En esta población agrupada, las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron: erupción, aumento del aspartato aminotransferasa, fatiga, neuropatía periférica, alopecia, disminución del apetito, diarrea, náuseas, prurito, disgeusia, aumento de la alanina aminotransferasa, anemia, disminución del peso y piel seca. Además, en los ensayos clínicos también ocurrieron sensación de ardor en la piel, dermatitis alérgica, penfigoide y erupción maculovesicular.

Los datos descriptos en las siguientes secciones reflejan la exposición a DOVIQEV en un estudio abierto y aleatorizado (EV-301) y en la cohorte 1 y la cohorte 2 de un estudio abierto, de grupo único y de 2 cohortes (EV-201). Los pacientes recibieron DOVIQEV en dosis de 1,25 mg/kg en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

#### Cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado con tratamiento previo

##### **EV-301**

La seguridad de DOVIQEV se evaluó en el estudio EV-301, en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico (n=296) que recibieron al menos una dosis de DOVIQEV 1,25 mg/kg y habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o de PD-L1 y quimioterapia basada en platino. [consultar Estudios Clínicos]. No se realizaron

exámenes oftalmológicos de rutina en el estudio EV-301. La mediana de la duración de la exposición a DOVIQEV fue de 5 meses (intervalo: 0,5 a 19,4 meses).

Ocurrieron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes tratados con DOVIQEV.

Las reacciones adversas que causaron la suspensión permanente ocurrieron en el 17% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) que causó la interrupción permanente fueron neuropatía periférica (5%) y erupción cutánea (4%).

Las reacciones adversas que causaron la interrupción de la dosis se presentaron en el 61% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 4\%$ ), que llevan a la interrupción de la dosis fueron neuropatía periférica (23%), erupción cutánea (11%) y fatiga (9%).

Las reacciones adversas que causaron la reducción de la dosis ocurrieron en el 34% de los pacientes; entre ellas, las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron neuropatía periférica (10%), erupción (8%), disminución del apetito (3%) y fatiga (3%).

La Tabla 7 resume las reacciones adversas más comunes ( $\geq 15\%$ ) informadas en pacientes del estudio EV-301.

Tabla 7. Reacciones adversas informadas en  $\geq 15\%$  (todos los grados) de los pacientes tratados con DOVIQEV y con una diferencia de  $\geq 5\%$  en comparación con la quimioterapia en el estudio EV-301

| Reacción adversa                                                         | DOVIQEV<br>n=296         |           | Quimioterapia<br>n=291   |           |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
|                                                                          | Todos los<br>grados<br>% | Grado 3-4 | Todos los<br>grados<br>% | Grado 3-4 |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                     |                          |           |                          |           |
| Erupción <sup>1</sup>                                                    | 54                       | 14        | 20                       | 0,3       |
| Alopecia                                                                 | 47                       | 0         | 38                       | 0         |
| Prurito                                                                  | 34                       | 2         | 7                        | 0         |
| Piel seca                                                                | 17                       | 0         | 4                        | 0         |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |                          |           |                          |           |
| Fatiga                                                                   | 50                       | 9         | 40                       | 7         |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                   |                          |           |                          |           |
| Neuropatía periférica <sup>2</sup>                                       | 50                       | 5         | 34                       | 3         |
| Disgeusia                                                                | 26                       | 0         | 8                        | 0         |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                      |                          |           |                          |           |
| Apetito disminuido                                                       | 41                       | 5         | 27                       | 2         |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                     |                          |           |                          |           |
| Náuseas                                                                  | 30                       | 1         | 25                       | 2         |
| Diarrea                                                                  | 35                       | 4         | 23                       | 2         |
| <b>Trastornos de los tejidos musculoesquelético y conectivo</b>          |                          |           |                          |           |
| <b>Trastornos oculares</b>                                               |                          |           |                          |           |
| Ojo seco                                                                 | 24                       | 0,7       | 6                        | 0,3       |
| <b>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</b>                      |                          |           |                          |           |
| Anemia                                                                   | 20                       | 6         | 30                       | 12        |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                                       |                          |           |                          |           |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                             |                          |           |                          |           |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                                     |                          |           |                          |           |
| Peso disminuido                                                          | 16                       | 0,3       | 7                        | 0         |

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1 Incluye: ampolla, ampolla con sangre, conjuntivitis, dermatitis, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, eczema, eritema, eritema multiforme, erupción exfoliativa, intertrigo, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción vesicular, irritación de la piel, exfoliación de la piel, estomatitis.

2 Incluye: sensación de ardor, polineuropatía desmielinizante, disestesia, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorimotora periférica, parálisis del nervio peroneo, neuropatía sensorial periférica, alteración de la marcha, polineuropatía, pérdida sensorial.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (<15%) incluyen: vómitos (14%), aspartato aminotransferasa elevada (12%), hiperglucemia (10%), alanino aminotransferasa elevada (9%), neumonitis (3%) y extravasación en el lugar de la infusión (0,7%).

Tabla 8. Anomalías de laboratorio seleccionadas, informadas en el  $\geq 15\%$  (grado 2-4) o  $\geq 5\%$  (grado 3-4) de los pacientes tratados con DOVIQEV en el estudio EV-301

| Anomalia de laboratorio           | DOVIQEV <sup>1</sup> |                | Quimioterapia <sup>1</sup> |                |
|-----------------------------------|----------------------|----------------|----------------------------|----------------|
|                                   | Grado 2-4<br>%       | Grado 3-4<br>% | Grado 2-4<br>%             | Grado 3-4<br>% |
| <b>Hematología</b>                |                      |                |                            |                |
| Disminución de los linfocitos     | 41                   | 14             | 34                         | 18             |
| Disminución de la hemoglobina     | 28                   | 4              | 42                         | 14             |
| Disminución de los neutrófilos    | 27                   | 12             | 25                         | 17             |
| <b>Bioquímica</b>                 |                      |                |                            |                |
| Disminución del fosfato           | 39                   | 8              | 24                         | 6              |
| Aumento de la glucosa (sin ayuno) | 33                   | 9              | 27                         | 6              |
| Aumento de la creatinina          | 18                   | 2              | 13                         | 0              |
| Disminución del potasio           | 16                   | 2              | 7                          | 3              |
| Aumento de la lipasa              | 13                   | 8              | 7                          | 4              |
| Disminución del sodio             | 8                    | 8              | 5                          | 5              |

1 El denominador empleado para calcular la tasa varió de 262 a 287 según el número de pacientes con un valor de base y, al menos, un valor posterior al tratamiento.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (<15%) incluyen: vómitos (14%), aspartato aminotransferasa elevada (12%), hiperglucemia (10%), alanino aminotransferasa elevada (9%), y extravasación en el lugar de la infusión (0,7%).

### Estudio EV-201, cohorte 1

La seguridad de DOVIQEV se evaluó en la cohorte 1 del estudio EV-201 en pacientes (n = 125) con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que habían recibido

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 y quimioterapia basada en platino. Los pacientes recibieron DOVIQEV en dosis de 1,25 mg/kg los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

La mediana de la duración de la exposición a DOVIQEV fue de 4,6 meses (intervalo: 0,5 a 15,6 meses).

Ocurrieron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes tratados con DOVIQEV. Ocurrieron reacciones adversas que llevaron a la suspensión permanente en el 16% de los pacientes; la reacción adversa más frecuente que llevó a la suspensión fue neuropatía periférica (6%).

Ocurrieron reacciones adversas que llevaron a la interrupción de la dosis en el 64% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de la dosis fueron neuropatía periférica (18%), erupción (9%) y fatiga (6%).

Ocurrieron reacciones adversas que llevaron a la reducción de la dosis en el 34% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la reducción de la dosis fueron neuropatía periférica (12%), erupción (6%) y fatiga (4%).

En la Tabla 9, se resumen las reacciones adversas de todos los grados y de grado 3-4 que se informaron en pacientes en la cohorte 1 del estudio EV-201

**Tabla 9. Reacciones adversas informadas en el  $\geq 15\%$  (todos los grados) o  $\geq 5\%$  (grado 3-4) de los pacientes tratados con DOVIQEV® en la cohorte 1 del estudio EV-201**

| Reacción adversa                                                         | DOVIQEV<br>n = 125    |                |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------|
|                                                                          | Todos los grados<br>% | Grado 3-4<br>% |
| <b>De cualquier tipo</b>                                                 | <b>100</b>            | <b>73</b>      |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |                       |                |
| Fatiga                                                                   | 56                    | 6              |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                   |                       |                |
| Neuropatía periférica <sup>1</sup>                                       | 56                    | 4              |
| Disgeusia                                                                | 42                    | 0              |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                      |                       |                |
| Disminución del apetito                                                  | 52                    | 2              |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                     |                       |                |
| Erupción <sup>2</sup>                                                    | 52                    | 13             |
| Alopecia                                                                 | 50                    | 0              |
| Piel seca                                                                | 26                    | 0              |
| Prurito                                                                  | 26                    | 2              |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                     |                       |                |
| Náuseas                                                                  | 45                    | 3              |
| Diarrea                                                                  | 42                    | 6              |
| Vómitos                                                                  | 18                    | 2              |
| <b>Trastornos oculares</b>                                               |                       |                |
| Ojo seco                                                                 | 40                    | 0              |

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1 Incluye: hipoestesia, alteración de la marcha, debilidad muscular, neuralgia, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica y neuropatía sensorimotora periférica.  
3 Incluye: dermatitis ampollosa, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa, erupción medicamentosa, eritema, eritema multiforme, erupción exfoliativa, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustular, erupción prurítica, erupción vesicular, exfoliación cutánea y dermatitis de estasis.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes (<15%) incluyeron extravasación en el lugar de la infusión (2%).

#### Estudio EV-201, cohorte 2

La seguridad de DOVIQEV se evaluó en la cohorte 2 del estudio EV-201 en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico (n = 89) que recibieron al menos una dosis de DOVIQEV 1,25 mg/kg y habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o de PD-L1 y que no podían recibir quimioterapia basada en cisplatino. La mediana de duración de la exposición fue de 5,98 meses (intervalo: 0,3 a 24,6 meses).

Se presentaron reacciones adversas serias en el 39% de los pacientes tratados con DOVIQEV.

Ocurrieron reacciones adversas que llevaron a la suspensión permanente en el 20% de los pacientes; la reacción adversa más frecuente ( $\geq 2\%$ ) que llevó a la suspensión fue neuropatía periférica (7%).

Ocurrieron reacciones adversas que llevaron a la interrupción de la dosis en el 60% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 3\%$ ) que llevaron a la interrupción de la dosis fueron neuropatía periférica (19%), erupción (9%), fatiga (8%), diarrea (5%), aumento de la aspartato aminotransferasa (3%) e hiperglucemia (3%).

Ocurrieron reacciones adversas que llevaron a la reducción de la dosis en el 49% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 3\%$ ) que llevaron a la reducción de la dosis fueron neuropatía periférica (19%), erupción (11%) y fatiga (7%).

La Tabla 11 resume las reacciones adversas de todos los grados y de grados 3-4 informadas en los pacientes de la cohorte 2 del estudio EV-201.

Tabla 11. Reacciones adversas informadas en  $\geq 15\%$  (todos los grados) o  $\geq 5\%$  (grados 3-4) de los pacientes tratados con DOVIQEV en la cohorte 2 del estudio EV-201

| Reacción adversa                                     | DOVIQEV<br>n=89         |                  |
|------------------------------------------------------|-------------------------|------------------|
|                                                      | Todos los grados<br>(%) | Grado 3-4<br>(%) |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> |                         |                  |
| Erupción <sup>1</sup>                                | 66                      | 17               |
| Alopecia                                             | 53                      | 0                |
| Piel seca                                            | 19                      | 1                |
| Prurito                                              | 35                      | 3                |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>               |                         |                  |
| Disgeusia                                            | 29                      | 0                |
| Neuropatía periférica <sup>2</sup>                   | 58                      | 8                |

|                                                                          |    |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|----|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>                   |    |    |
| Anemia                                                                   | 38 | 11 |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |    |    |
| Fatiga                                                                   | 48 | 11 |

|                                                     |    |   |
|-----------------------------------------------------|----|---|
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                |    |   |
| Náuseas                                             | 30 | 1 |
| Diarrea                                             | 36 | 8 |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> |    |   |
| Apetito disminuido                                  | 40 | 6 |
| Hiper glucemia                                      | 16 | 9 |
| <b>Trastornos oculares</b>                          |    |   |
| Ojo seco                                            | 30 | 0 |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                |    |   |
| Disminución de peso                                 | 35 | 1 |

**1 Incluye:** ampolla, conjuntivitis, dermatitis ampollosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, eritema, eritema multiforme, intertrigo, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción vesicular, exfoliación cutánea, estomatitis.

**2 Incluye:** polineuropatía desmielinizante, alteración de la marcha, hipoestesia, disfunción motora, atrofia muscular, debilidad muscular, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorimotora periférica, parálisis del nervio peroneo, neuropatía sensorial periférica.

Otras reacciones adversas clínicamente significativas (<15%) incluyen: vómitos (13%), aspartato aminotransferasa elevada (12%), aumento de la lipasa (11%), aumento de la alanina aminotransferasa (10%), neumonitis (4%) y extravasación en el lugar de la infusión (1%).

### Experiencia de farmacovigilancia

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso de DOVIQEV posterior a la aprobación. Dado que estas reacciones se informan de manera voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con seguridad la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** necrólisis epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, y exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con el fármaco.

**Trastornos de los sistemas linfático y sanguíneo.** Neutropenia, neutropenia febril, y disminución del recuento de neutrófilos.

#### **Inmunogenicidad**

Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Asimismo, la incidencia observada de la positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influida por varios factores, como la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el momento en que se toma la muestra, los medicamentos concomitantes y si existe una enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios u otros productos de enfortumab vedotina puede ser engañosa.

Después de la administración de una dosis de DOVIQEV 1,25 mg/kg; 16/590 (2,7%) pacientes tuvieron un resultado positivo de anticuerpos antiterapéuticos (ATA) contra enfortumab vedotina en uno o más momentos posteriores al inicio. Debido a la cantidad limitada de pacientes con anticuerpos contra enfortumab vedotina, no pueden extraerse conclusiones con respecto a un potencial efecto de inmunogenicidad sobre la eficacia, la seguridad o la farmacocinética.

**Interacciones:**

#### **Efectos de otros fármacos sobre DOVIQEV**

##### ***Inhibidores potentes del CYP3A4***

El uso concomitante con un inhibidor potente del CYP3A4 podría aumentar la exposición a la MMAE no conjugada [consultar Farmacocinética]. Controlar de cerca a los pacientes para detectar signos de toxicidad cuando DOVIQEV se administre de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4.

**Vía de administración:** Intravenosa

**Dosificación y Grupo etario:**

#### **Dosis recomendada**

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis recomendada de DOVIQEV es 1,25 mg/kg (hasta un máximo de 125 mg para los pacientes de  $\geq 100$  kg) administrada en una infusión endovenosa durante 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

### Modificaciones de la dosis

**Tabla 5. Modificaciones de la dosis**

| Reacción adversa                                                                               | Gravedad*                                                                                                                       | Modificación de la dosis*                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                | Grado $\geq 3$                                                                                                                  | Suspender el uso en forma permanente.                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Reacciones cutáneas</b><br>[consultar recuadro de advertencia, Advertencias y Precauciones] | Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET).                                                                     | consultar a un especialista para confirmar el diagnóstico. Si no es un SSJ/NET, consulte reacciones cutáneas de grado 3.                                                                                                                            |
|                                                                                                | Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica confirmados; reacciones cutáneas de grado 4 o de grado 3 recurrentes | Suspender el uso en forma permanente.                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                | Reacciones cutáneas grado 3 (grave)                                                                                             | Suspender hasta grado $\leq 1$ , luego retomar el tratamiento con el mismo nivel de dosis, o considerar reducir la dosis a un nivel de dosis menos                                                                                                  |
| <b>Hiperglucemia</b><br>[consultar Advertencias y Precauciones]                                | Glucemia $>250$ mg/dL                                                                                                           | Suspender hasta que la glucemia elevada haya mejorado hasta $\leq 250$ mg/dL, y luego reiniciar el tratamiento con el mismo nivel de dosis.                                                                                                         |
| <b>Neuropatía periférica</b><br>[consultar Advertencias y Precauciones]                        | Grado 2                                                                                                                         | Suspender hasta el grado $\leq 1$ y luego reiniciar el tratamiento con el mismo nivel de dosis (si es la primera ocurrencia). En caso de recurrencia, suspender hasta el grado $\leq 1$ y luego reiniciar el tratamiento a un nivel de dosis menos. |

\*El grado 1 es leve, el grado 2 es moderado, el grado potencialmente mortal.

**Tabla 6. Pauta recomendada para la reducción de la dosis**

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

|                               | Nivel de dosis          |
|-------------------------------|-------------------------|
| Dosis inicial                 | 1,25 mg/kg hasta 125 mg |
| Primera reducción de la dosis | 1,0 mg/kg hasta 100 mg  |
| Segunda reducción de la dosis | 0,75 mg/kg hasta 75 mg  |
| Tercera reducción de la dosis | 0,5 mg/kg hasta 50 mg   |

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 6.0.0.0.N.10**

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

La Sala no recomienda declarar como nueva entidad química el conjugado Enfortumab vedotina, dado que la sustancia responsable de la actividad farmacológica es la vedotina la cual se encuentra en normas farmacológicas, el anticuerpo enfortumab funciona como transportador cuya función es modificar la distribución de vedotina, por tanto es una modificación de carácter farmacocinético; Por lo anterior, no recomienda aprobar la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,0 del producto DOVIQUEV se considera que:

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

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

### **3.1.2.7 SAPHNELO®**

Expediente : 20212500  
Radicado : 20211200591 / 20231269032  
Fecha : 17/10/2023

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S

**Composición:**

Cada vial de dosis única de 2 mL contiene 300 mg de anifrolumab (150 mg/mL)

**Forma farmacéutica:** Concentrado para solución para perfusión

**Indicaciones:**

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) moderado a severo, que están recibiendo tratamiento estándar.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023009654 emitido mediante Acta No.12 de 2022 numeral 3.1.2.1. 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 20211200591 / 20231269032 se presenta respuesta al Auto No. 2023009654 emitido mediante Acta No.12 de 2022 numeral 3.1.2.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario para anifrolumab en vial de dosis única de 2 mL que contiene 300 mg (Saphnelo®) en la indicación *“tratamiento de pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) moderado a severo, que están recibiendo tratamiento estándar”*.

En trámite inicial también solicitó Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002 y aprobación de inserto e información para prescribir versión 1-2021.

En el mencionado Auto se conceptuó: Para la Sala resulta necesario que el interesado explique satisfactoriamente los siguientes aspectos:

- La relevancia clínica de los desenlaces compuestos SRI-4 y BICLA, las diferencias entre ellos.
- Por qué debería tener mayor importancia clínica para el análisis de la respuesta al tratamiento de la enfermedad el desenlace compuesto BICLA frente al SRI-4.
- Las diferencias en los resultados de eficacia en los estudios pivotaes teniendo en cuenta que su diseño fue similar.
- Por qué no se consideró un estudio con comparador activo en terapia de adición como belimumab, medicamento que tiene aprobada la misma indicación desde el año 2011.
- Presentar información actualizada de los resultados del estudio D3461C00009 que al parecer finalizó en diciembre 2021.

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

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala considera que revisada la versión 2 del PGR para el producto Saphnelo, se solicita: Aclarar la inclusión de los riesgos de "Herpes zoster" e "Infecciones serias" dentro de las especificaciones de seguridad, lo anterior debido a que la información diligenciada en la sección "Riesgos identificados importantes" y "Riesgos potenciales importantes" del formato ASS-RSA-FM110 difiere de la información contenida dentro del PGR.

En la respuesta al Auto argumenta:

En relación con la relevancia clínica de los desenlaces compuestos SRI-4 y BICLA y sus diferencias, describe las diferencias entre los dos desenlaces, señala que BICLA captura un más amplio grupo de manifestaciones clínicas de la enfermedad, es más sensible a mejoras relativas clínicamente importantes (al parecer se refiere a que incluye como resultado respuestas parciales), es más exigente y requiere mejora en todos los sistemas afectados en la línea de base; mientras que SRI pondera manifestaciones de la enfermedad según valor pronóstico y morbilidad asociada, no pondera respuesta parciales.

En relación con haber seleccionado BICLA como variable principal en lugar de SRI-4, señala que ambas han sido validadas, son aceptadas por agencias reguladoras y que debido a la complejidad y heterogeneidad de la enfermedad y diferencias en diseños de estudios y mecanismos de acción de los tratamientos evaluados, no se puede decir que una herramienta de evaluación del efecto en LES sea mejor que otra o que una tenga mayor importancia clínica, y que no hay consenso sobre la mejor manera de evaluar el efecto de los tratamientos en lupus, que es un tema cambiante y que se debe seleccionar el que mejor se adapte a cada caso. Informa que la selección de la variable de desenlace en el estudio 05 fue definida con expertos externos por considerarla más robusta y después de abrir los resultados, pero antes de abrir los del estudio 04. Que en análisis de datos individuales de pacientes que tuvieron respuesta favorable en las dos escalas en el estudio fase 2 y los dos fase 3 también favoreció al grupo que recibió anifrolumab 14.3% a 28.6%.

En relación con la explicación de los resultados discrepantes argumenta que por las diferencias señaladas entre BICLA y SRI-4 y la complejidad y heterogeneidad de la enfermedad y los tratamientos no se debe esperar concordancia del 100%, señala que los resultados de datos individuales de pacientes fueron en general concordantes, excepto por un subgrupo de 40 pacientes y propone que la diferencia pueden ser explicadas por diferencias en severidad en la línea de base y uso de corticoides durante el estudio y a la "sensibilidad del SRI(4) a las características del diseño del estudio (a saber, la gravedad inicial de la enfermedad y la disminución gradual de los esteroides durante el estudio)". Argumenta que al apreciar el conjunto de la información no hay discrepancias y que las conclusiones sobre eficacia y seguridad son robustas.

En relación con la no consideración de comparador activo informa que los estudios fueron diseñados acorde con las guías de FDA, EMA e ICH E10 y que la fecha del diseño e inicio de los estudios coincidió con la aprobación de belimumab en la indicación, pero aún no era el estándar de tratamiento; y que la comparación con placebo permite una mejor discriminación del efecto.

También presenta resultados del estudio NCT02794285 (D3461C00009) de extensión de pacientes que completaron estudio NCT02446899 (D3461C00004 Tulip 2) y NCT02446912 (D3461C00005, Tulip 1), los cuales fueron asignados así: los que recibieron anifrolumab en dosis de 300 mg o 150 mg en estudios iniciales fueron asignados a recibir anifrolumab en

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dosis de 300 mg, los que recibieron placebo en los estudios iniciales fueron asignados de manera aleatoria para recibir placebo o anifrolumab 300 mg. El estudio NCT02794285 incluyó 547 pacientes en total, de los cuales 112 fueron reaseñados para continuar placebo y 111 pasaron de placebo a anifrolumab 300 mg. En el análisis presentado de tres años de seguimiento se informa que no surgieron nuevas señales de seguridad, no se hicieron comparaciones formales, 10 muertes entre los que recibieron anifrolumab y 2 en los que recibieron placebo (en mis cálculos 2,3% vs 1,8%). La tasa ajustada de herpes zoster, tuberculosis latente y complicaciones por Covid-19 fueron numéricamente mayores en el grupo de anifrolumab, en variables de eficacia se encontraron diferencias numéricas favorables en el grupo que recibió anifrolumab en SLEDAI-2K, uso de corticoides, evaluación global del médico, exacerbaciones, índice de daño, calidad de vida (SF-36-v2) y otras en algunas mediciones de laboratorio.

La Sala considera que el conjunto de información disponible sugiere que anifrolumab en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) moderado a severo que reciben más de 10 mg de prednisona al día posiblemente disminuya la actividad de la enfermedad, pero la relevancia clínica del tamaño de la diferencia no parece clara; disminuya el consumo de corticoides; incrementa efectos adversos como neumonía; existe incertidumbre sobre efecto en calidad de vida, daño de órgano blanco, supervivencia global y efectos adversos a largo plazo. Adicionalmente, debido a las discrepancias en los resultados de los estudios fundamentales casi idénticos y a la modificación a última hora de la variable de desenlace en uno de los estudios fundamentales, existe incertidumbre sobre la eficacia, la seguridad y el balance beneficio/riesgo, por lo cual recomienda negar la evaluación farmacológica de anifrolumab en la indicación solicitada.

### 3.1.2.8 ULTOMIRIS® RAVULIZUMAB 100 mg/mL

Expediente : 20224196  
Radicado : 20221038475 / 20231132588  
Fecha : 19/05/2023  
Interesado : ALEXION PHARMA COLOMBIA S.A.S.

**Composición:** Cada vial por 3 mL contiene 300 mg de ravulizumab (100 mg/mL).

**Forma farmacéutica:** Solución para infusión Intravenosa

#### Indicaciones:

Ultomiris está indicado en el tratamiento de pacientes con las siguientes patologías:

- 1.Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos que pesan 10 kg o más con HPN:(Hemoglobinuria paroxística nocturna)
- 2.Tratamiento de pacientes con un peso corporal igual o superior a 10 kg con SHUa, (Síndrome hemolítico urémico atípico) que no han recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento o bien que han recibido eculizumab durante al menos 3 meses y presentan evidencia de respuesta a eculizumab.

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3. Miastemia Gravis Generalizada (gMG)

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023001982 emitido mediante Acta No.13 de 2022 numeral 3.1.2.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No.13 de 2022, numeral 3.1.2.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado desiste de la indicación *Miastemia Gravis Generalizada (gMG)*, por tanto, la Sala recomienda aprobar la información farmacológica del producto de la referencia, así:

**Composición:** Cada vial por 3 mL contiene 300 mg de ravulizumab (100 mg/mL).

**Forma farmacéutica:** Solución para infusión Intravenosa

**Indicaciones:**

Ultomiris está indicado en el tratamiento de pacientes con las siguientes patologías:

1.Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos que pesan 10 kg o más con HPN:(Hemoglobinuria paroxística nocturna)

2.Tratamiento de pacientes con un peso corporal igual o superior a 10 kg con SHUa, (Síndrome hemolítico urémico atípico) que no han recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento o bien que han recibido eculizumab durante al menos 3 meses y presentan evidencia de respuesta a eculizumab.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

- Pacientes con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta al inicio del tratamiento
- Pacientes que en la actualidad no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* a menos que reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

**Precauciones y advertencias:**

#### Infección meningocócica grave

Debido a su mecanismo de acción, el uso de ravulizumab aumenta la susceptibilidad del paciente a la infección/sepsis meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para reducir el riesgo de infección, se debe vacunar a todos los pacientes contra las infecciones meningocócicas al menos dos semanas antes de la administración de ravulizumab, a menos que el riesgo

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de retrasar el tratamiento con ravulizumab supere el riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con ravulizumab menos de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica, deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la vacunación contra los serogrupos A, C, Y, W135 y B cuando estén disponibles, para prevenir la infección meningocócica por los serogrupos patógenos más frecuentes. Los pacientes se deben vacunar o revacunar de acuerdo con las guías nacionales vigentes de vacunación. Si el paciente estaba siendo tratado con eculizumab, los médicos deben verificar que la vacunación meningocócica está al día de acuerdo con las guías nacionales vigentes de vacunación.

Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves de infecciones/sepsis meningocócicas en pacientes tratados con ravulizumab. Se han notificado casos graves o mortales de infecciones/sepsis meningocócicas en pacientes tratados con otros inhibidores del complemento terminal. Se debe monitorizar a todos los pacientes para detectar cualquier signo precoz de infección y sepsis meningocócicas; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se tratará con antibióticos adecuados. Se debe informar a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y se deben tomar medidas para que acudan al médico inmediatamente. Los médicos deben facilitar a los pacientes una guía de información para el paciente y una tarjeta para el paciente.

### **Inmunización**

Antes de iniciar el tratamiento con ravulizumab, se recomienda que los pacientes sean vacunados de acuerdo con las directrices vigentes sobre vacunación.

La vacunación puede activar adicionalmente el complemento. Como consecuencia, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente. Por ello, después de la vacunación recomendada, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar síntomas de la enfermedad.

Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra *Haemophilus influenzae* e infecciones neumocócicas y seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunación para cada grupo de edad.

### **Otras infecciones sistémicas**

El tratamiento con ravulizumab se debe administrar con precaución a los pacientes con infecciones sistémicas activas. Ravulizumab bloquea la activación del complemento terminal, por lo que los pacientes pueden presentar una mayor susceptibilidad a las infecciones por especies de *Neisseria* y bacterias encapsuladas. Se han notificado casos de infecciones graves por especies de *Neisseria* (que no son *Neisseria meningitidis*), incluidas infecciones gonocócicas diseminadas.

### **Reacciones asociadas a la perfusión**

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración de ravulizumab puede causar reacciones asociadas a la perfusión y reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia). Interrupción del tratamiento en la HPN.

Se monitorizará estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan el tratamiento con ravulizumab para detectar los posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave, que se identificaría mediante un nivel sérico elevado de LDH (lactato deshidrogenasa) junto con una disminución repentina del tamaño del clon HPN o de la hemoglobina, o la reaparición de síntomas como fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, falta de aliento (disnea), acontecimiento adverso vascular grave (incluida trombosis), disfagia o disfunción eréctil. Se monitorizará estrechamente a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con ravulizumab durante al menos 16 semanas para detectar hemólisis y otras reacciones. Si se producen signos y síntomas de hemólisis tras interrumpir el tratamiento, incluidos niveles elevados de LDH, se debe considerar la posibilidad de reiniciar el tratamiento con ravulizumab.

### Interrupción del tratamiento en el SHUa

No se dispone de datos específicos sobre la interrupción del tratamiento con ravulizumab. En un estudio observacional, prospectivo y a largo plazo, la interrupción del tratamiento con un inhibidor del complemento C5 (eculizumab) generó una tasa de recurrencia de MAT 13,5 veces mayor y evidenció una tendencia hacia la reducción de la función renal, en comparación con los pacientes que continuaron con el tratamiento. Si es necesario que los pacientes interrumpan el tratamiento con ravulizumab, estos deben ser monitorizados estrechamente y de forma continua para detectar cualquier signo y síntoma de la MAT. Sin embargo, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir las complicaciones graves por la MAT.

Las complicaciones de la MAT posteriores a la interrupción del tratamiento se pueden identificar si se presenta cualquiera de lo siguiente:

-Se observan de forma simultánea al menos dos de los siguientes resultados en las pruebas analíticas: una disminución del 25 % o más en el recuento de plaquetas, en comparación con el valor basal o el valor máximo de plaquetas durante el tratamiento con ravulizumab; un aumento del 25 % o más en los niveles séricos de creatinina, en comparación con el valor basal o el valor mínimo durante el tratamiento con ravulizumab; o un aumento del 25 % o más en los niveles séricos de LDH, en comparación con el valor basal o el valor mínimo durante el tratamiento con ravulizumab (los resultados deben confirmarse con una segunda determinación). cualquiera de los siguientes síntomas de la MAT: cambio en el estado mental, crisis convulsivas u otras manifestaciones extrarrenales de la MAT, tales como anomalías cardiovasculares, pericarditis, síntomas gastrointestinales/diarrea o trombosis.

Si se presentan complicaciones por la MAT luego de la interrupción del tratamiento con ravulizumab, debe considerarse la reanudación del tratamiento, comenzando con las dosis de carga y de mantenimiento

### Contenido de sodio

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión Una vez diluido con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, este medicamento contiene 0,18 g de sodio por 72 ml a la dosis máxima, equivalente a 9,1 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

#### Reacciones adversas:

En la Tabla siguiente se muestran las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de HPN y SHUa y en la experiencia poscomercialización.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA y la frecuencia, utilizando la siguiente clasificación: 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).

| Sistema Órgano Clase MedDRA                                    | Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )                             | Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )           | Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )                            |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales                                  | Diarrea                                                    | Dolor abdominal, vómito, náusea, dispepsia       |                                                                           |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración |                                                            | Fatiga, pirexia, enfermedad griposa, astenia     | Escalofríos                                                               |
| Trastornos del sistema inmune                                  |                                                            |                                                  | Hipersensibilidad <sup>b</sup> , Reacción anafiláctica <sup>2</sup>       |
| Infecciones e infestaciones                                    | Infección del tracto respiratorio superior, Nasofaringitis |                                                  | Infección meningocócica <sup>c</sup><br>Infección gonocócica <sup>d</sup> |
| Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales        |                                                            | Reacción relacionada con la infusión             |                                                                           |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo          |                                                            | Artralgia, lumbago, mialgia, espasmos musculares |                                                                           |
| Trastornos del sistema nervioso                                | Cefalea                                                    | Mareo                                            |                                                                           |
| Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo                    |                                                            | Sarpullido, prurito                              | Urticaria                                                                 |

<sup>2</sup> Estimado de la experiencia posmercado

<sup>b</sup> Hipersensibilidad incluye los términos preferidos hipersensibilidad al fármaco e hipersensibilidad.

<sup>c</sup> La infección meningocócica incluye los términos preferidos infección meningocócica y sepsis meningocócica.

Abreviaturas: MedDRA = Diccionario Médico para Actividades regulatorias; PSUR = reporte periódico de actualización de seguridad.

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

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### *Infección/sepsis meningocócicas*

La vacunación reduce, pero no elimina, el riesgo de infecciones meningocócicas. En los ensayos clínicos, 3 de los 261 pacientes adultos con HPN desarrollaron infecciones/sepsis meningocócicas graves mientras recibían tratamiento con ravulizumab; los tres pacientes habían sido vacunados. Los 3 pacientes continuaron el tratamiento con ravulizumab y se recuperaron. En el estudio realizado en pacientes pediátricos con HPN, no se observaron infecciones meningocócicas entre los 13 pacientes que recibieron tratamiento con ravulizumab.

En los estudios de SHUa, no se observaron infecciones meningocócicas entre los 89 pacientes que recibieron tratamiento con ravulizumab. Consultar la sección 4.4 para obtener información sobre la prevención y el tratamiento en caso de sospecha de infección meningocócica.

En los pacientes tratados con ravulizumab, las infecciones meningocócicas se presentaron como sepsis meningocócica. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la septicemia meningocócica y se les debe recomendar que acudan al médico inmediatamente.

### *Inmunogenicidad*

El tratamiento con cualquier proteína terapéutica puede inducir una respuesta inmunitaria. En los estudios de pacientes adultos con HPN (N = 261), en el estudio de pacientes pediátricos con HPN (N = 13), y en los estudios de SHUa (N = 89) y estudio en gMG (N = 86)), sólo se han notificado 2 casos (0.45 %) con desarrollo de anticuerpos antifármaco emergentes del tratamiento con ravulizumab (1 paciente adulto con HPN y 1 paciente adulto con SHUa). Estos casos de anticuerpos antifármaco fueron de naturaleza transitoria y de título bajo y no se correlacionaron con la respuesta clínica ni con acontecimientos adversos.

## Poblaciones especiales:

### Población pediátrica

#### *Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)*

En los pacientes pediátricos con HPN (de 9 a 17 años) incluidos en el estudio de pacientes pediátricos con HPN (ALXN1210-PNH-304), el perfil de seguridad fue similar al observado en los pacientes adultos con HPN. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los pacientes pediátricos con HPN fueron dolor abdominal y nasofaringitis, que se produjeron en 2 pacientes (15,4 %).

#### *Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)*

En los pacientes pediátricos con evidencia de SHUa (de entre 10 meses y menos de 18 años) incluidos en el estudio ALXN1210-aHUS-312, el perfil de seguridad de ravulizumab fue similar al observado en los pacientes adultos con evidencia de SHUa. Los perfiles de

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

seguridad en los distintos subgrupos etarios pediátricos fueron similares. Los datos de seguridad para los pacientes menores de 2 años se limitan a cuatro pacientes. La reacción adversa más frecuente notificada entre los pacientes pediátricos fue la pirexia (32,3 %).

#### **Interacciones:**

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración: intravenosa

#### **Dosificación y Grupo etario:**

La pauta posológica recomendada consiste en una dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento, administradas mediante perfusión intravenosa. Las dosis que se administrarán se basarán en el peso corporal del paciente, como se muestra en la Tabla 1. Para pacientes adultos ( $\geq 18$  años), las dosis de mantenimiento se deben administrar una vez cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga.

Se permiten desviaciones ocasionales de la pauta posológica de  $\pm 7$  días con respecto al día de perfusión programado (excepto para la primera dosis de mantenimiento de ravulizumab), pero la siguiente dosis se debe administrar de acuerdo con la pauta inicialmente programada).

En el caso de pacientes que cambian de eculizumab a ravulizumab, la dosis de carga de ravulizumab se debe administrar 2 semanas después de la última perfusión de eculizumab y, a continuación, las dosis de mantenimiento se administrarán una vez cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga.

La HPN es una enfermedad crónica y se recomienda utilizar el tratamiento con ravulizumab de por vida, a menos que la interrupción de ravulizumab esté clínicamente indicada.

En el SHUa, el tratamiento con ravulizumab para resolver las manifestaciones de microangiopatía trombótica (MAT) se debe administrar durante un mínimo de 6 meses; después de este periodo, es necesario analizar la duración del tratamiento caso por caso. Es posible que los pacientes con mayor riesgo de recurrencia de MAT, según lo determine el profesional sanitario responsable (o según indicación clínica), necesiten tratamiento crónico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.9.0.0.N20

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO | FORMA FARMACEUTICA     | CONCENTRACION |
|---------|------------------|------------------------|---------------|
| L04AJ02 | RAVULIZUMAB      | SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN | 100 mg / 1 mL |

Adicionalmente, la Sala aclara que para la concentración de 10 mg/ 1ml el nombre correcto del principio activo es ravulizumab.

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO | FORMA FARMACEUTICA     | CONCENTRACION |
|---------|------------------|------------------------|---------------|
| L04AJ02 | RAVULIZUMAB      | SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN | 10 mg / 1 mL  |

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante Radicado No. 20221038475.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3,1 del producto Ultomiris®, se considera que:

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

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

### 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

#### 3.2.1. UBTIMAB®

Expediente : 20264141  
Radicado : 20231254938  
Fecha : 27/09/2023  
Interesado : PHARMALAB PHL LABORATORIOS SAS

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Composición:** Cada mL de solución contiene 90 mg de Ustekinumab

**Forma Farmacéutica:** Solución Inyectable

**Indicaciones:**

En adultos y pacientes pediátricos (niños y adolescentes) de 6 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia. En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada.

Soriasis en placas

UBTIMAB está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que no han respondido, tienen contraindicaciones o son intolerantes a otras terapias sistémicas, como ciclosporina, metotrexato (MTX) o PUVA (psoraleno y ultravioleta A).

Psoriasis pediátrica en placas

UBTIMAB está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes a partir de los 6 años de edad que no están adecuadamente controlados o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

Artritis psoriásica (APs)

UBTIMAB, solo o en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) no biológicos ha sido inadecuada.

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 Mayo 30 de 2023 Versión 01, allegado mediante radicado No.20231254938
- Información para prescribir Mayo 30 de 2023 Versión 01 allegada mediante radicado No. 20231254938

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231254938 se solicita evaluación farmacológica de medicamento competidor para el principio activo ustekinumab en presentación solución inyectable 90 mg/mL (Ubtimab®), asimismo, solicita aprobación de inserto Mayo 30 de 2023 Versión 01, allegado mediante Radicado No.20231254938 y información para prescribir Mayo 30 de 2023 Versión 01 allegada mediante Radicado No. 20231254938

**Ustekinumab competidor que se presenta vía comparabilidad, como soporte presenta estudios preclínicos pertinentes para el trámite en curso.**

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Como soporte principal nos trae el estudio NCT04930042 Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego para demostrar la eficacia equivalente y comparar la seguridad y la inmunogenicidad de un biosimilar de ustekinumab (AVT04) y Stelara® en pacientes con psoriasis crónica en placas de moderada a grave, El criterio de valoración primario fue el porcentaje de mejora del PASI desde el inicio hasta la semana 12. La equivalencia terapéutica se demostró si el intervalo de confianza (IC) para la diferencia ajustada de medias estaba contenido dentro de los márgenes de equivalencia;  $\pm 10\%$  (IC90%).

De los 581 pacientes aleatorizados inicialmente (AVT04:RP, 194:387), 575 completaron la semana 16 y 544 la visita final del estudio. El porcentaje de mejora del PASI de AVT04 frente a RP fue del 87,3% frente al 86,8% (IC: -2,14%, 3,01%); el estudio alcanzó su objetivo primario. Los perfiles de eficacia, seguridad y PK fueron comparables en todos los brazos de tratamiento durante toda la duración del estudio, y la incidencia de anticuerpos contra ustekinumab no tuvo impacto clínico significativo.

La sala le recuerda al interesado que debe acogerse a las indicaciones actualmente aprobadas para el producto de referencia para Colombia.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 0,1 para el producto Ubtimab, se solicita al interesado:

1. Allegar PGR que corresponda al producto Ubtimab y aplique para Colombia.
2. Implementar una propuesta de farmacovigilancia adicional de acuerdo con lo establecido en el decreto 1782 y la resolución 213 de 2022.

### 3.2.2. POSTEO ® 250 µg/mL SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20264281  
Radicado : 20231256123  
Fecha : 28/09/2023  
Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A.

**Composición:** Cada pluma precargada con 2,4 ml contiene 600 microgramos de teriparatida (correspondientes a 250 microgramos por ml).

**Forma Farmacéutica:** Solución inyectable

#### Indicaciones:

##### INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con alto riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en fracturas de cadera.

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 00, allegado mediante radicado No. 20231256123
- Información para prescribir versión 00, allegada mediante radicado No.20231256123

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada en el Radicado No. 20231256123, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de valuación farmacológica, inserto versión 00 e información para prescribir versión 00, para el producto POSTEO® 250 µg/mL solución inyectable (Cada pluma precargada con 2,4 ml contiene 600 microgramos de teriparatida) en las indicaciones terapéuticas de *“Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con alto riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en fracturas de cadera y tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura”*.

Como soporte, el interesado anuncia que POSTEO® 250 µg/mL solución inyectable es un producto biosimilar del producto de referencia seleccionado (Producto innovador a nivel mundial) y por lo tanto, se presenta en la misma forma farmacéutica, bajo la misma dosis y para ser administrado por la misma vía de administración del producto innovador.

Allega estudios preclínicos de toxicología en dosis repetidas, toxicocinética, inmunogenicidad y farmacodinamia en huesos, todos comparados con el producto innovador Forsteo®, con resultados que no evidenciaran señales de seguridad diferentes entre ambos productos. Por la calidad del medicamento no se realizaron otros estudios preclínicos.

El soporte clínico principal presenta estudio No 0258-20 PK/PD de fase I (estudio pivotal) de bioequivalencia ciego, aleatorizado, de tres tratamientos, tres periodos, dosis única y cruzado, con objetivo primario de demostrar la bioequivalencia de INTG8 de Intas Pharmaceuticals Limited, India, con Forteo® (Lilly USA, LLC) y Forsteo® (ELI LILLY NEDERLAND B.V., PAÍSES BAJOS) tras administración de 20 µg en dosis única subcutánea en hombres sanos y mujeres y mujeres posmenopáusicas. Participaron del estudio en total 315 sujetos distribuidos cada grupo con 105 pacientes. Los resultados evidenciaron en los tres grupos similares respuestas farmacocinéticas en los parámetros de C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> and AUC<sub>0-∞</sub>, dentro de los rangos de aceptación del 80% al 125%, inclusive en rangos del 90% al 125% (página 17-18 folder 15). Los resultados de inmunogenicidad fueron similares en los tres grupos, de 105 pacientes a quienes se les realizó pruebas de anticuerpos antimedamento (ADA), 13 fueron positivos; sin que ninguno de ellos fuera neutralizante. Los resultados de seguridad reportaron 19 eventos

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adversos, la gran mayoría (12) fueron leves a moderados, como náuseas 4.76%. Ningún sujeto discontinuó el estudio durante el estudio y no se presentaron muertes.

Adicionalmente, presenta información postcomercialización (PSUR) del 01/11/11 al 31/07/12, del 01/08/12 al 31/10/12, del 01/11/12 al 31/10/13, del 1/11/13 al 31/10/14, en ninguna de esas evaluaciones se encontraron señales de seguridad que conllevaran tomar acciones por agencias regulatorias. Presenta empaque con información del producto y monografía farmacológica, que no cumplen con los criterios para inserto.

La Sala requiere que el interesado allegue:

- Informe postcomercialización PSUR actualizado
- Presentar inserto de acuerdo con el numeral 6. Lineamientos para la elaboración y armonización de Insertos/IPP de la “GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044.en la que quede expresamente determinado las indicaciones, contraindicaciones, advertencias y precauciones y los demás ítems correspondientes.

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.

### 3.2.3. ITUXREDI® 10 mg/mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Expediente : 20264678  
Radicado : 20231260076  
Fecha : 4/10/2023  
Interesado : DR. REDDY'S LABORATORIES SA

**Composición:** Cada vial de 10 mL contiene 100 mg de Rituximab (10 mg/mL)

**Forma Farmacéutica:** Solución concentrada para infusión

#### Indicaciones:

##### Linfoma No-Hodgkin (LNH)

- Pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia;
- Pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia.
- Pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción.
- Pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

##### Leucemia linfática crónica (LLC)

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Rituximab I.V. en combinación con quimioterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido previamente tratamiento y LLC recidivante o resistente al tratamiento.

#### Artritis reumatoidea (AR)

Rituximab I.V. en combinación con metotrexato está indicado en pacientes adultos para:

- El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, haya sido inadecuada.
  - El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).
- Se ha demostrado que Rituximab I.V. reduce la velocidad de progresión del daño articular determinada radiográficamente, mejora la función física e induce una respuesta clínica importante, cuando se administra con metotrexato.

#### Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa.

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 03 de Junio de 2023, allegado mediante radicado No. 20231260076
- Información para prescribir Versión 03 de Junio de 2023 allegada mediante radicado No. 20231260076

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231260076 se solicita evaluación farmacológica de competidor de rituximab solución para perfusión vial de 10 ml con 10 mg/ml (Ituxredy®); así mismo solicita aprobación de inserto e información para prescribir, ambos Versión 03 de Junio de 2023, en las indicaciones:

#### Linfoma No-Hodgkin (LNH)

- Pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia;
- Pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia.
- Pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción.

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

**Leucemia linfática crónica (LLC)**

- Rituximab I.V. en combinación con quimioterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido previamente tratamiento y LLC recidivante o resistente al tratamiento.

**Artritis reumatoidea (AR)**

- Rituximab I.V. en combinación con metotrexato está indicado en pacientes adultos para:
  - El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, haya sido inadecuada.
  - El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

**Se ha demostrado que Rituximab I.V. reduce la velocidad de progresión del daño articular determinada radiográficamente, mejora la función física e induce una respuesta clínica importante, cuando se administra con metotrexato.**

**Vasculitis asociada a ANCA (VAA):**

- Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa.

Como soporte clínico presenta el estudio farmacocinético principal NCT02296775 (RI-01-003) doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos que comparó la farmacocinética, farmacodinámica, seguridad, eficacia e inmunogenicidad de tres marcas de rituximab en pacientes con artritis reumatoide activa, de moderada a severa, seropositivos y con una respuesta inadecuada a la terapia basada en metotrexato. En el estudio 276 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir DRL\_RI =91, Rituxan =92, MabThera =93 en los días 1 y 15. Se encontró bioequivalencia: AUC<sub>0-∞</sub> DRL\_RI versus RTX-US 100,37% (IC 91%: 92,30–109,14), DRL\_RI versus RTX-EU 93,58% (IC 91%: 85,98–101,85) y RTX-US versus RTX-EU 93,24% (IC 91%: 85,62–101,54). Los resultados farmacodinámicos (depleción de linfocitos B en sangre periférica y cambio medio en la puntuación de actividad de la enfermedad [28 articulaciones] – proteína C reactiva), eficacia, seguridad e inmunogenicidad también fueron comparables entre DRL\_RI y los productos de referencia.

Estudio EudraCT Number: 2018-004223-36 (RI-01-006) (Estudio pivotal de eficacia y seguridad): Estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de fase III para comparar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad del biosimilar de rituximab propuesto (DRL\_RI) con MabThera en sujetos con linfoma folicular de baja carga tumoral, estadio II-IV, positivo para el clúster de diferenciación (CD)20 y no tratado previamente. El estudio

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

incluyó 312 pacientes (156 por grupo) y consistió en un periodo de tamizaje (días -35 a -1), un periodo de tratamiento de inducción de 4 semanas (día 1 [semana 1] a semana 4), un periodo de tratamiento de mantenimiento (semana 12 a semana 36) y un periodo de seguimiento (semana 44 y 52).

Según la revisión radiológica central, la mejor tasa de respuesta general (BORR) hasta la semana 28 y los IC del 95% en la población ITT fueron del 80,2% (IC del 95%, 73,3 a 86,1) para el grupo DRL\_RI y del 79,4% (IC del 95%, 72,1 a 85,4) para el grupo MabThera®. La diferencia de BORR entre el grupo DRL\_RI y el grupo MabThera® fue del 0,89% y el IC del 90% fue de 6,67, 8,48. La diferencia de BORR entre el grupo DRL\_RI y el grupo MabThera® fue del 0,89% y el IC del 95% fue de 8,05, 9,93. Los IC del 90% y del 95% se encontraban dentro del intervalo de aceptación de similitud de eficacia preespecificado de  $\pm 17\%$ . En general, DRL\_RI se tolera bien y el perfil de seguridad de DRL\_RI fue comparable al de MabThera®. En general, 152 sujetos (93,8%) del grupo DRL\_RI y 139 sujetos (89,7%) del grupo MabThera® completaron la visita de la semana 28. Un total de 18 sujetos discontinuaron el grupo DRL\_RI, 3 sujetos (1,9%) retiraron su consentimiento, 2 sujetos (1,2%) discontinuaron debido a EA y 9 sujetos (5,6%) discontinuaron debido a otras razones. Tres sujetos (1,9%) murieron y 1 sujeto (0,6%) fue retirado por decisión del investigador. Un total de 25 sujetos discontinuaron el grupo MabThera®, 4 sujetos (2,6%) retiraron su consentimiento, 1 sujeto (0,6%) perdió el seguimiento, 4 sujetos (2,6%) discontinuaron debido a EA y 13 sujetos (8,4%) discontinuaron por otras razones. Dos sujetos (1,3%) murieron y 1 sujeto (0,6%) fue retirado por decisión del investigador.

Estudio de transición única NCT04268771 (RI-01-007), fue aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y multicéntrico para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de la transición de sujetos con artritis reumatoide a rituximab biosimilar (DRL\_RI) o al tratamiento continuado con Rituxan o MabThera. El estudio incluyó 140 adultos con AR activa, candidatos recibir rituximab y que en los 15 meses previos habían recibido al menos un ciclo de dos infusiones intravenosas de 1000 mg con Rituxan® o MabThera® separadas por 2 semanas fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 para recibir dos infusiones IV de 1.000 mg de DRL\_RI (brazo A) o Rituxan®/MabThera® (brazo B) el día 1 y el día 15, con un seguimiento adicional de 26 semanas. Como resultados principales informa que en línea de base los anticuerpos anti fármaco (ADA) fueron positivos en 3 (4,3%) sujetos en el grupo DRL\_RI y en 1 (1,5%) en el grupo Rituxan®/MabThera®; ningún sujeto fue positivo para anticuerpos neutralizantes (NAb). En el día 15, los ADA fueron positivos en 1 (1,4%) sujeto del grupo DRL\_RI y en ningún sujeto del grupo Rituxan®/MabThera®; ningún sujeto fue positivo para NAb. En la semana 4, ningún sujeto dio positivo para ADA o NAb. En la semana 8, los ADA y NAb fueron positivos en 1 (1,4%) sujeto en el grupo DRL\_RI; ningún sujeto fue positivo para ADA o NAb en el grupo Rituxan®/MabThera®. A la semana 12 los ADA fueron positivos en 1 (1,4%) sujeto en el grupo DRL\_RI y en 2 (2,9%) en el grupo Rituxan®/MabThera®; ningún sujeto fue positivo para NAb. En general, la incidencia de sujetos con eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET), EAET relacionados con el medicamento del estudio, EAET que condujeron a la interrupción del tratamiento, EAET grado  $\geq 3$  y eventos adversos severos emergentes del tratamiento (EASET) no fue numéricamente diferente entre los 2

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

grupos de tratamiento. Los EAET notificados se ajustaron al perfil de seguridad conocido de rituximab. Un total de 24 (34,3%) sujetos en el grupo DRL\_RI y 27 (38,6%) sujetos en el grupo Rituxan®/MabThera® notificaron al menos 1 EAET. Los EAET más frecuentes notificados (>3% de los sujetos) en el grupo Rituxan®/MabThera® incluyeron diarrea y cefalea (7,1% de los sujetos, cada uno) y COVID 19 y nasofaringitis (4,3% de los sujetos, cada uno). No se notificó ningún EAET en más del 3% de los sujetos del grupo DRL\_RI. Los autores concluyen que la incidencia de ADA-positivos tras la dosificación fue baja y similar entre los sujetos con AR activa, en transición a DRL\_RI desde Rituxan®/MabThera® o en tratamiento continuado con Rituxan®/MabThera®. DRL\_RI, Rituxan® y MabThera® fueron bien tolerados, y los hallazgos de seguridad en los sujetos en transición a DRL\_RI o que continuaron el tratamiento con el producto de referencia (Rituxan® o MabThera®) no parecieron diferir en frecuencia o ser cualitativamente diferentes y, en general, estuvieron de acuerdo con el perfil de seguridad conocido de rituximab.

La Sala recomienda al interesado ajustar las indicaciones aprobadas a la fecha para el principio activo las cuales son:

**Linfoma no hodgkiniano: Rituximab. I.V./S.C. está indicado para el tratamiento de:**

- pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia.
- pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia.
- pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción.
- pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

**Leucemia linfocítica crónica: Rituximab I.V./ S.C.:**

- en combinación con quimioterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido previamente tratamiento.
- LLC recidivante o resistente al tratamiento.

**Artritis reumatoide Rituximab I.V. en combinación con metotrexato está indicado en pacientes adultos para:**

- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, haya sido inadecuada.
- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

**Vasculitis asociada a ANCA (VAA): Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa.**

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

**En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 0,1 para el producto Ituxredi, se solicita al interesado:**

**1) Allegar el material propuesto como MMR adicional en idioma español.**

**3.2.4. ABXEDA® E BEVACIZUMAB 25 mg/ mL**

Expediente : 20265012  
Radicado : 20231263592  
Fecha : 9/10/2023  
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

**Composición:** Cada mL de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab.

**Forma Farmacéutica:** Concentrado para solución para infusión

**Indicaciones:**

Indicaciones terapéuticas

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

ABXEDA E está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Para más información sobre el estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), ver sección 5.1.

ABXEDA E está indicado, en combinación con capecitabina, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antraciclinas en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con ABXEDA E en combinación con capecitabina. Para más información sobre el estado del HER2, ver sección 5.1

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

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ABXEDA E, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado no resecable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (ver sección 5.1).

ABXEDA E está indicado en combinación con interferón alfa- 2a para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.

ABXEDA E está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer avanzado (estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia [FIGO] IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario (ver sección 5.1).

ABXEDA E está indicado en combinación con carboplatino y gemcitabina o en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial sensible a platino tras primera recaída, carcinoma de la trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

ABXEDA E en combinación con topotecán o doxorubicina liposomal pegilada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, de trompa de Falopio o peritoneal primario que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF (ver sección 5.1).

ABXEDA E en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán en pacientes que no puedan recibir tratamiento con platino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de cérvix persistente, recurrente o metastásico (ver sección 5.1).

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20231263592
- Información para prescribir versión 1 allegada mediante radicado No. 20231263592

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita aprobación de evaluación farmacológica para el medicamento biológico cuyo principio activo es Bevacizumab, como soporte presenta ejercicio de comparabilidad escalonada y secuencial teniendo en cuenta atributos de calidad, seguridad y eficacia versus el medicamento el medicamento referencia para Colombia Avastin® mediante Radicado 20231263592.

**Como soporte clínico el interesado allega:**

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Presenta cuatro estudios de bioequivalencia: MB02-A- 02-17 NCT03293654 en 114 voluntarios sanos, MB02-A- 05-18. NCT04238663 en 114 voluntarios, MB02-A- 04-18. NCT0423865048 en voluntarios sanos y BEVZ92- A-01-13. NCT02069704 en 142 pacientes con cáncer de colon metastásico, en los cuales no se encontraron diferencias en biodisponibilidad, seguridad o inmunogenicidad.

Como soporte clínico presenta el estudio STELLA NCT03296163 doble ciego, que incluyó de 627 pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas que fueron asignados aleatoriamente para recibir MB02 (315) o Avastin® (312), en la semana 52 la tasa de repuesta objetiva (ORR) en la población por intención de tratar fue comparable, en los que recibieron MB02 (ORR del 40,3 %; IC del 95 %: 34,9 a 46,0) frente a Avastin® (ORR del 44,6 %; IC del 95 % : 39,0 a 50,3) en combinación con carboplatino y paclitaxel; RR de 0,910 (90 % IC: 0,780 a 1,060) estuvo dentro de los límites del margen de similitud predefinido (0,73, 1,36); resultados similares se encontraron en otras variables medidas.

Se le recuerda al interesado que se identificó un trámite con igual información, el cual se encuentra en curso allegado mediante Radicado 20221211398.

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.

### 3.2.5. DEL-TD – (Diphtheria and Tetanus Vaccine (Adsorbed, Reduced Antigen(s) Content)

Expediente : 20265432  
Radicado : 20231267306  
Fecha : 13/10/2023  
Interesado : LABORATORIOS DELTA S.A.S.

#### Composición:

Cada dosis de 0,5 ml contiene:

Toxoide diftérico ..... 2 Lf ( $\geq 2$  IU)  
Toxoide tetánico ..... 8.8 Lf ( $\geq 20$  IU)

**Forma Farmacéutica:** Suspensión Inyectable

#### Indicaciones:

Indicada para inmunización activa de niños de 7 años de edad o más, y adultos, contra tétanos y difteria.

Para prevenir reacciones adversas a la proteína del toxoide diftérico en este grupo, la cantidad del toxoide se ha reducido notablemente.

No hay datos de seguridad e inmunogenicidad disponibles sobre la administración concomitante de esta vacuna con otras vacunas autorizadas.

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se puede administrar al mismo tiempo que las vacunas contra el sarampión, la poliomielitis (OPV e IPV), la hepatitis B, la fiebre amarilla y suplementos de vitamina A.

Después de una inmunización primaria de DTP o Td, la Td adsorbida para adultos puede usarse como refuerzo a intervalos de aproximadamente 10 años, pero con un mínimo de al menos un año entre dosis. Puede reemplazar con seguridad la vacuna monovalente de toxoide tetánico (TT), incluso durante el embarazo.

Esta vacuna no debe usarse para el tratamiento de la infección por tétanos o difteria.

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 No. 20231267306

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada en el Radicado No. 20231267306, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de evaluación farmacológica, inserto versión 01 para el producto DEL-TD – (Diphtheria and Tetanus Vaccine (Adsorbed, Reduced Antigen(s) Content) en las indicaciones terapéuticas *“para inmunización activa de niños de 7 años de edad o más, y adultos, contra tétanos y difteria”*.

Como soporte preclínico anuncia que Biological E. no ha llevado a cabo estudios de toxicidad por dosis única para la vacuna contra la difteria y el tétanos (adsorbida, con contenido reducido de antígeno(s)) (vacuna Td), ya que no se trata de una vacuna nueva y se utiliza en todo el mundo desde hace muchos años. Sin embargo, relaciona los estudios llevados a cabo con vacunas que contienen antígenos similares de difteria y tétano, entre ellos, estudios de toxicidad de dosis única a los días 14 y 60, sin resultados que indiquen problemas mayores de seguridad.

Como soporte clínico presenta estudio BECT024/Td-PIV/024 (Código: BECT024) de fase IV, multicéntrico, abierto, aleatorizado, que evaluó la inmunogenicidad y seguridad de una dosis única de refuerzo de la vacuna BE td administrada en niños  $\geq 7$  años, adolescentes y adultos de India que recibieron una inmunización primaria comparado con una vacuna difteria tétanos comercializada. Los 270 sujetos de ambos sexos fueron distribuidos aleatoriamente en una proporción de 2:1 entre los brazos de prueba y de control en los respectivos subconjuntos/subgrupos de edad. Se administró una dosis única de refuerzo de 0,5 ml de la vacuna del estudio por vía intramuscular, en el día 0. Se evaluó a los sujetos en relación con cualquier acontecimiento adverso notificado, solicitado o no, durante los primeros 7 días posteriores a la vacunación y, posteriormente, durante todo el periodo de estudio. Un total de 264 sujetos completaron el estudio según el protocolo y hubo 6 abandonos (5 en el grupo de prueba y 1 en el grupo de control). El objetivo primario del estudio era demostrar la no inferioridad de la vacuna BE Td® de BE con una vacuna autorizada Sii Td-VacTM de SIIIL (control), en términos de diferencia en la proporción de sujetos que alcanzaban la seroprotección ( $\geq 0,1$  UI/mL) con títulos de anticuerpos antitetánicos y antidiftéricos el día 30 después de la vacunación. La evaluación de la no

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

inferioridad se basó en el método del intervalo de confianza. En consecuencia, la no inferioridad se concluía si el límite inferior del intervalo de confianza del 95% de dos lados para la diferencia en proporciones (vacuna BE Td® menos vacuna Sii Td-VacTM) estaba por encima del margen del -10% establecido, el límite clínicamente aceptable para la diferencia de tratamiento. Los resultados en términos de elevación de títulos de anticuerpos 2 y 4 veces desde la titulación de base no fueron inferiores al producto comparador incluido los diferentes subgrupos etarios. La proporción de sujetos seroprotegidos al día 30 en el grupo BE Td® fue del 100% y del 98,86% frente al tétanos y la difteria, respectivamente. La proporción de sujetos seroprotegidos en el grupo Si Td-VacTM fue del 100% y el 97,75% frente al tétanos y la difteria, respectivamente. No hay diferencias estadísticamente significativas en las tasas de seroprotección entre grupos (p-valor 1 para Tétanos y 0,6 para Difteria) entre grupos. Con respecto a seguridad, en total fueron reportados 332 (100%) de acontecimientos adversos, de los cuales 214 (64,46%) se notificaron en el grupo de la vacuna BE Td® y 118 (35,54%) se notificaron en el grupo de la vacuna Sii Td-VacTM, el más frecuente fue dolor en el punto de inyección, 54,44% (98/180) y 55,56% (50/90) en el grupo BE Td® y el grupo Sii Td-VacTM respectivamente. El evento adverso sistémico emergente más frecuente fue cefalea, 7,22% (13/180) y 12,22% (11/90) en el grupo BE Td® y el grupo Sii Td-VacTM respectivamente. Todos los acontecimientos adversos locales y sistémicos notificados en ambos grupos fueron de naturaleza solicitada. No hubo diferencias estadísticamente significativas (p-valor 0,8) en la proporción de sujetos que informaron de acontecimientos adversos entre los grupos de vacunas y tampoco hubo diferencias clínicamente significativas entre los grupos desde el inicio.

Adicionalmente presenta PSUR del 12/07/20 al 11/07/21, periodo en el que se administraron 20.07 millones de dosis del producto BE Td® adsorbida en adultos y adolescentes, tanto en concentraciones de 0.5 mL/ vial como en 5 mL/vial. Del análisis de los resultados no se tomaron acciones regulatorias por señales de seguridad.

Con base en la información aportada y con el fin de tener mayores elementos de juicio en el análisis del beneficio – riesgo en la indicación solicitada para la vacuna DEL-TD – (Diphtheria and Tetanus Vaccine (Adsorbed, Reduced Antigen(s) Content), la Sala considera que el interesado debe allegar:

1. Estudios clínicos de inmunización primaria contra difteria y tétanos en los grupos etarios solicitados, incluyendo mujeres embarazadas con la vacuna DEL-TD – (Diphtheria and Tetanus Vaccine (Adsorbed, Reduced Antigen(s) Content).

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 1.0 para el producto Del-TD, se requiere al interesado:

1. Allegar el resumen del PGR en idioma español, de acuerdo con los requerimientos del numeral 5 - Anexo Técnico - Resolución 213 de 2022.
2. Justificar la discrepancia de información de seguridad de uso durante embarazo y

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**lactancia y aclarar si se trata de información faltante o de un uso seguro (preferiblemente con resultados de estudios que lo soporten).**

### **3.2.6. BETMAB® SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN**

Expediente : 20224285  
Radicado : 20221038845 / 20231140084  
Fecha : 26/05/2023  
Interesado : SEVEN PHARMA COLOMBIA SAS

**Composición:** Cada vial de 4 mL contiene 100 mg de Bevacizumab

**Forma Farmacéutica:** Solución concentrada para infusión

#### **Indicaciones:**

##### 1. Carcinoma metastásico de colon o recto

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera o segunda línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia intravenosa basada en 5-fluorouracilo.

Bevacizumab, en combinación con la quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatina, está indicado para el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han progresado en un régimen de primera línea que contiene Bevacizumab.

##### 2. Cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas (CPCNP):

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas no resecable, localmente avanzado, recurrente o metastásico no escamoso e irresecable en combinación con carboplatino y paclitaxel.

##### 3. Glioblastoma:

Bevacizumab está indicado para el tratamiento del glioblastoma con enfermedad progresiva en pacientes adultos después de una terapia previa como agente único.

##### 4. Carcinoma metastásico de células renales (CCRM):

Bevacizumab está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico en combinación con interferón alfa.

##### 5. Carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino:

Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecan está indicado para el tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

##### 6. Cáncer de mama metastásico (mBC):

- Bevacizumab en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que el tratamiento con otras opciones de quimioterapia, incluidos los taxanos o las antraciclinas, no se considera adecuado.

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 15 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.
- Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023001983 emitido mediante Acta No.13 de 2022 numeral 3.2.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

**CONCEPTO:** Revisada la respuesta al requerimiento enunciados en Acta No. 13 de 2022 numeral 3.2.3. allegada en Radicado No. 20221038845 / 20231140084 para el producto Betmab® solución concentrada para infusión de 4 mL que contiene 100 mg de Bevacizumab, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos, por tanto, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

**Composición:** Cada vial de 4 mL contiene 100 mg de Bevacizumab

**Forma Farmacéutica:** Solución concentrada para infusión

**Indicaciones:**

**1. Carcinoma metastásico de colon o recto**

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera o segunda línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia intravenosa basada en 5-fluorouracilo.

Bevacizumab, en combinación con la quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatina, está indicado para el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han progresado en un régimen de primera línea que contiene Bevacizumab.

**2. Cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas (CPCNP):**

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas no resecable, localmente avanzado, recurrente o metastásico no escamoso e irresecable en combinación con carboplatino y paclitaxel.

**3. Glioblastoma:**

Bevacizumab está indicado para el tratamiento del glioblastoma con enfermedad progresiva en pacientes adultos después de una terapia previa como agente único.

**4. Carcinoma metastásico de células renales (CCRm):**

Bevacizumab está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico en combinación con interferón alfa.

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**5. Carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino:**

Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecan está indicado para el tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

**6. Cáncer de mama metastásico (mBC):**

- Bevacizumab en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que el tratamiento con otras opciones de quimioterapia, incluidos los taxanos o las antraciclinas, no se considera adecuado.
- La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 15 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.
- Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

**Contraindicaciones:**

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes en la formulación.
- Hipersensibilidad a los productos celulares de ovario de hámster chino (CHO) u otros anticuerpos humanos o humanizados recombinantes.
- Embarazo

**Precauciones y advertencias:**

**Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas**

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar cuando se tratan con bevacizumab. El proceso inflamatorio intraabdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto; por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación gastro intestinal GI en pacientes tratados con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con bevacizumab y todos los pacientes con perforación gastro intestinal GI tenían antecedentes de radiación previa. La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

**Fístulas no GI**

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar fístulas cuando se tratan con bevacizumab.

Suspenda permanentemente el bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de Grado 4 [Criterios de terminología común para eventos adversos (NCI- CTCAE v.3)]. Se dispone de información limitada sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otras fístulas.

En los casos de fístula interna que no surjan en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Bevacizumab.

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### **Complicaciones de cicatrización de heridas.**

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de curación de la herida. Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con un desenlace fatal. La terapia no debe iniciarse durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica esté completamente curada. En pacientes que experimentaron complicaciones en la cicatrización de la herida durante la terapia, el tratamiento debe suspenderse hasta que la herida esté completamente curada. La terapia debe ser retenida para cirugía electiva. La fascitis necrotizante, incluidos los casos fatales, rara vez se ha notificado en pacientes tratados con Bevacizumab. Esta afección suele ser secundaria a complicaciones de la cicatrización de la herida, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. El tratamiento con bevacizumab se debe suspender en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante, y el tratamiento adecuado debe iniciarse de inmediato.

#### **Hipertensión:**

Se observó una mayor incidencia de hipertensión en los pacientes tratados con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión es probable que sea dosis dependiente. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. No hay información sobre el efecto de Bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de iniciar el tratamiento. El control de la presión arterial generalmente se recomienda durante la terapia. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente mediante el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. El uso de diuréticos para controlar la hipertensión no se recomienda en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia a base de cisplatino. Bevacizumab debe interrumpirse permanentemente si la hipertensión médicamente significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

#### **Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)**

Ha habido reportes raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollan signos y síntomas que son consistentes con el PRES, un trastorno neurológico raro, que puede presentarse con los siguientes signos y síntomas entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastornos visuales o cortical Ceguera, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES requiere confirmación por imágenes del cerebro, preferiblemente imágenes por resonancia magnética (MRI). En pacientes que desarrollan PRES, se recomienda el tratamiento de síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con bevacizumab. No se conoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que previamente presentaron PRES.

#### **Proteinuria:**

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando se tratan con Bevacizumab. Existe evidencia que sugiere que la proteinuria de cualquier Grado (Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. - Terminología común para eventos adversos [NCI-CTCAE v.3]) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda el monitoreo de la proteinuria mediante un análisis de orina con

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tira reactiva antes de comenzar y durante la terapia. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La terapia debe ser permanente.

#### **Tromboembolismo arterial:**

La incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM) fue mayor en pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o edad mayor de 65 años tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con bevacizumab.

La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

#### **Tromboembolismo venoso:**

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolia pulmonar bajo tratamiento con bevacizumab.

Los pacientes tratados por cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un riesgo mayor de eventos tromboembólicos venosos.

Se debe suspender el tratamiento con bevacizumab en pacientes con reacciones tromboembólicas que ponen en peligro la vida (Grado 4), incluida la embolia pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas  $\leq$  Grado 3 deben ser monitoreados de cerca (NCI-CTCAE v.3).

#### **Hemorragia**

Los pacientes tratados con bevacizumab tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada a tumores. Bevacizumab debe suspenderse de forma permanente en pacientes que experimentan sangrado de Grado 3 o 4 durante la terapia con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Los pacientes con metástasis del SNC no tratados se excluyeron rutinariamente de los ensayos clínicos con bevacizumab, según los procedimientos de imagen o los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en ensayos clínicos aleatorizados. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de sangrado del SNC, y debe suspenderse el tratamiento con bevacizumab en casos de sangrado intracraneal.

No hay información sobre el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en pacientes que reciben una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab, ya que dichos 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 mientras recibían tratamiento no parecían tener un aumento en la tasa de sangrado de Grado 3 o superior cuando se trataron con una dosis completa de warfarina y bevacizumab concomitantemente (NCI-CTCAE v.3).

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Hemorragia pulmonar / hemoptisis:**

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia / hemoptisis pulmonar grave y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia / hemoptisis pulmonar reciente (> 2,5 ml de sangre roja) no deben tratarse con bevacizumab.

**Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):**

Las reacciones consistentes con la ICC se informaron en ensayos clínicos. Los hallazgos variaron desde disminuciones asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta ICC sintomática, que requiere tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, como una enfermedad coronaria preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva con bevacizumab.

**Neutropenia e infecciones:**

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes) en pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica más bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxano en el tratamiento del NSCLC, mBC y en combinación con paclitaxel y topotecan en el cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico.

**Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:**

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones de infusión / hipersensibilidad. Se recomienda la observación cercana del paciente durante y después de la administración de bevacizumab como se espera para cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. Si ocurre una reacción, la infusión debe suspenderse y deben administrarse las terapias médicas apropiadas. No se justifica una premedicación sistemática.

**Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ):**

Se han notificado casos de ONJ en pacientes con cáncer tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, para los cuales la ONJ es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando el bevacizumab y los bifosfonatos intravenosos se administren de forma simultánea o secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar un examen dental y una odontología preventiva apropiada antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos, deben evitarse los procedimientos dentales invasivos, si es posible.

**Uso intravítreo:**

Bevacizumab no está formulado para uso intravítreo.

**Efectos sistémicos tras el uso intravítreo:**

Se ha demostrado una reducción de la concentración de VEGF en circulación después de la terapia intravítrea anti-VEGF. Se han notificado reacciones adversas sistémicas que

incluyen hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores de VEGF.

**Trastornos oculares:**

Se han notificado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares graves después del uso intravítreo no aprobado de bevacizumab compuesto de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro epitelial del pigmento retiniano, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia retinal y hemorragia conjuntival.

Algunas de estas reacciones han provocado diversos grados de pérdida visual, incluida la ceguera permanente.

**Insuficiencia ovárica / fertilidad:**

Bevacizumab puede perjudicar la fertilidad femenina. Por lo tanto, las estrategias de preservación de la fertilidad se deben discutir con las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab.

**Toxicidad embrio-fetal:**

El bevacizumab puede causar daño fetal según el mecanismo de acción del fármaco y los hallazgos de estudios en animales. Se observaron malformaciones congénitas con la administración de bevacizumab a conejos embarazadas durante la organogénesis cada 3 días a una dosis tan baja como una dosis clínica de 10 mg / kg. Además, los modelos animales relacionan la angiogénesis con el VEGF y el Receptor 2 de VEGF (VEGFR2) con aspectos críticos de la reproducción femenina, el desarrollo embrio-fetal y el desarrollo postnatal.

Las mujeres embarazadas deben ser informadas sobre el riesgo potencial para un feto. Se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con y durante 6 meses después de la última dosis de bevacizumab.

**Reacciones adversas:**

El siguiente perfil de seguridad resumido de Bevacizumab se basa en datos de ensayos clínicos de pacientes con diversas neoplasias malignas, que se tratan predominantemente con bevacizumab en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales
- Hemorragia, incluida la hemorragia pulmonar / hemoptisis, que es más común en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas
- Tromboembolismo arterial.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento con bevacizumab es probable que sea dosis dependiente.

La tabla a continuación lista las reacciones adversas asociadas con el uso de bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones durante ensayos clínicos y experiencia post marketing:

### Eventos adversos asociados con el uso de Bevacizumab:

|                                                 |                                                                                              |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sistema inmune                                  | Reacciones de hipersensibilidad a la infusión.                                               |
| Infecciones e infestaciones.                    | Sepsis, absceso, celulitis, infección, infección del tracto urinario y fascitis necrotizante |
| Desórdenes de la sangre y el sistema linfático. | Neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, anemia y linfopenia.           |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición.   | Deshidratación, anorexia                                                                     |
| Trastornos del sistema nervioso.                | Neuropatía sensorial periférica, accidente cerebrovascular, síncope, mareos, somnolencia.    |

|                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                               | cefalea, disgeusia, disartria, síndrome de encefalopatía reversible posterior, encefalopatía hipertensiva.                                                                                                                                                                                 |
| Trastornos oculares                                           | Trastorno ocular, aumento de lagrimeo.                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Trastornos cardíacos                                          | Taquicardia supraventricular e insuficiencia cardíaca congestiva y trombosis intraabdominal e hipotensión                                                                                                                                                                                  |
| Trastornos Vasculares                                         | Hipertensión, tromboembolismo (arterial y venoso), trombosis venosa profunda, hemorragia, microangiopatía trombótica renal.                                                                                                                                                                |
| Respiratorio, torácico y mediastínico. desórdenes             | Hemorragia pulmonar / hemoptisis, embolia pulmonar, epistaxis, disfonía, disnea, hipoxia, rinitis, perforación del tabique nasal, hipertensión pulmonar y alteración de la voz.                                                                                                            |
| Desórdenes gastrointestinales                                 | Diarrea, boca seca, colitis, náuseas, vómitos, perforación gastrointestinal, perforación intestinal, íleus obstrucción intestinal, dolor abdominal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, estomatitis, hemorragia rectal, Úlcera gastrointestinal, fistula rectovaginal y proctalgia. |
| Trastornos hepatobiliares                                     | Perforación de la vesícula biliar                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.                | Complicaciones de la cicatrización de heridas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, dermatitis exfoliativa, piel seca, alopecia, úlcera cutánea y                                                                                                                                   |
| Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseo. | Debilidad muscular, mialgia, artralgia, osteonecrosis de la mandíbula, osteonecrosis no mandibular, fistula y dolor de espalda.                                                                                                                                                            |
| Trastornos renales y urinarios.                               | Proteinuria                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Desórdenes generales y del sitio de administración.           | Astenia, Fatiga, Dolor, Letargo, Inflamación de la mucosa, Pirexia                                                                                                                                                                                                                         |
| Sistema reproductivo y trastornos mamarios.                   | Insuficiencia ovárica y dolor pélvico                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Trastorno congénito, familiar y genético                      | Anomalías fetales                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Sentidos especiales                                           | Trastorno del gusto                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Investigaciones                                               | Peso disminuido                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Bevacizumab en combinación con FOLFOX-4 en mCRC de segunda línea**

Solo se observaron eventos adversos hematológicos no hematológicos de grado 3-5 y grado 4-5 relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes (eventos no hematológicos de grado 3-5 y hematológicos de grado 4-5 seleccionados) que se produjeron con una mayor incidencia ( $\geq 2\%$ ) en pacientes que recibieron FOLFOX-4 más bevacizumab en comparación con pacientes que recibieron FOLFOX-4 solo fueron Fatiga, diarrea, neuropatía sensorial, náuseas, vómitos, deshidratación, hipertensión, dolor abdominal, hemorragia, otros neurológicos, íleo y cefalea.

### **Bevacizumab en combinación con fluoropirimidina- irinotecán o quimioterapia basada en fluoropirimidina- oxaliplatino en mCRC de segunda línea**

*Pacientes que han progresado con un régimen que contiene bevacizumab en mCRC de primera línea:*

No se observaron nuevas señales de seguridad cuando se administró bevacizumab en pacientes de mCRC de segunda línea que progresaron con un régimen que contenía bevacizumab en mCRC de primera línea. Los datos de seguridad fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido establecido en la primera y segunda línea de mCRC.

### **Inmunogenicidad**

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmune a Bevacizumab. Según los datos clínicos, algunos sujetos dieron positivo para el tratamiento de anticuerpos anti-bevacizumab emergentes detectados por un ensayo basado en electroquimioluminiscencia (ECL). Estos sujetos dieron positivo para anticuerpos neutralizantes contra bevacizumab utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Se desconoce la importancia clínica de estas respuestas de anticuerpos contra el producto a bevacizumab.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del método de prueba y pueden verse influidos por varios factores, entre ellos 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 bevacizumab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

### **Anomalías de laboratorio**

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

Las siguientes anomalías de laboratorio de los Grados 3 y 4 (NCI- CTCAE v.3) ocurrieron en pacientes tratados con bevacizumab con al menos una diferencia del 2% en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, hemoglobina disminuida, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, mayor ratio internacional normalizado (INR).

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se observaron aumentos transitorios en la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5 y 1,9 veces el nivel de referencia), tanto con como sin proteinuria, que se asocian con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en pacientes tratados con bevacizumab.

Otro evento adverso que incluye fístulas rectovaginales también se observó con el tratamiento con bevacizumab.

**Efectos adversos informados durante el uso de bevacizumab posterior a la aprobación**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de bevacizumab posterior a la aprobación.

Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Cuerpo en conjunto: poliserositis

**Cardiovascular:** hipertensión pulmonar, PRES, oclusión venosa mesentérica

**Trastornos oculares (por uso intravítreo no aprobado para el tratamiento de diversos trastornos oculares):** pérdida permanente de la visión; endoftalmitis (infecciosa y estéril); inflamación intraocular; desprendimiento de retina; aumento de la presión intraocular; hemorragia incluyendo conjuntiva, hemorragia vítrea o hemorragia retiniana; flotadores vítreos; hiperemia ocular; dolor o malestar ocular.

**Gastrointestinal:** úlcera gastrointestinal, necrosis intestinal, ulceración anastomótica

**Hémico y linfático:** pancitopenia.

**Trastornos hepatobiliares:** perforación de la vesícula biliar.

**Infecciones e infestaciones:** fascitis necrotizante, generalmente secundaria a complicaciones de cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** osteonecrosis de la mandíbula; osteonecrosis no mandibular (se han observado casos en pacientes pediátricos que han recibido bevacizumab)

**Neurológico:** síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES) y encefalopatía hipertensiva

**Renal:** microangiopatía trombótica renal (manifestada como proteinuria severa)

**Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:** perforación del tabique nasal, disfonía e hipertensión pulmonar

**Eventos sistémicos (de uso intravítreo no aprobado para el tratamiento de diversos trastornos oculares):** eventos tromboembólicos arteriales, hipertensión, perforación gastrointestinal, hemorragia

**Trastornos del sistema inmunológico:** reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (no conocidas); con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea / dificultad para respirar, enrojecimiento / enrojecimiento / erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor de pecho, rigor y náuseas / vómitos

**Congénita, familiar, y trastorno genético:** anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterapéuticos conocidos embriotóxicos se han observado.

**Interacciones:**

**Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de bevacizumab:**

No se ha observado una interacción farmacocinética clínicamente relevante de la quimioterapia administrada conjuntamente con la farmacocinética de bevacizumab sobre la base de los resultados de un análisis de PK de la población. No hubo significación estadística ni diferencia clínica relevante en el aclaramiento de bevacizumab en pacientes que recibieron monoterapia con bevacizumab en comparación con pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con interferón alfa- 2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU / LV, carboplatino / paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino / gemcitabina).

**Efecto del bevacizumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos:**

- No hay un efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo SN38 como se informó anteriormente.
- No hay un efecto significativo de bevacizumab en la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos, y en la farmacocinética de oxaliplatino, según lo determinado por la medición de platino libre y total en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.
- No hay un efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de interferón alfa-2a en pacientes con cáncer renal como se informó anteriormente.
- No hay un efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPNM no escamoso como se informó anteriormente.

**Combinación de bevacizumab y sunitinib malato:**

Se informó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en pacientes tratados con bevacizumab (10 mg / kg cada dos semanas) y combinación de malato de sunitinib (50 mg al día). MAHA es un trastorno hemolítico que puede presentarse con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia.

Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluida la crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos fueron reversibles al suspender el bevacizumab y el malato de sunitinib.

**Combinación con terapias basadas en platino o taxano** Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

algunas muertes), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxano en el tratamiento del NSCLC y mBC.

### **Radioterapia**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

### **Anticuerpos monoclonales EGFR en combinación con regímenes de quimioterapia con bevacizumab:**

No se han realizado estudios de interacción. Los anticuerpos monoclonales EGFR no deben administrarse para el tratamiento de mCRC en combinación con quimioterapia que contenga bevacizumab. El uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFR, panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocia con disminución de la SSA y / o SG, y con mayor toxicidad en comparación con bevacizumab más quimioterapia sola.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Bevacizumab debe administrarse bajo la supervisión un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Los pacientes deben continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

### **Cáncer colorrectal metastásico (mCRC):**

Las dosis recomendadas son 5 mg / kg o 10 mg / kg cada 2 semanas cuando se usa en combinación con Quimioterapia intravenosa basada en 5-FU.

Administrar 5 mg / kg cuando se usa en combinación con bolus- IFL.

Administrar 10 mg / kg cuando se usa en combinación con FOLFOX4.

Administre 5 mg / kg cada 2 semanas o 7,5 mg / kg cada 3 semanas cuando se use en combinación con un régimen de quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatino en pacientes que hayan progresado con un régimen que contenga Bevacizumab de primera línea.

### **Cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas (CPCNP):**

La dosis recomendada es de 15 mg / kg cada 3 semanas en combinación con carboplatino y paclitaxel.

### **Glioblastoma:**

La dosis recomendada es de 10 mg / kg cada 2 semanas.

### **Carcinoma metastásico de células renales (CCRm):**

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis recomendada es de 10 mg / kg cada 2 semanas en combinación con interferón alfa.

**Cáncer de cuello uterino:**

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg / kg cada 3 semanas como infusión intravenosa administrada en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino, o paclitaxel y topotecan.

**Cáncer de mama metastásico (mBC):**

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 15 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

**Condición de venta:**

- Venta con fórmula médica
- Uso institucional.

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante Radicado No. 20221038845.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 0,2 del producto Betmab® se considera que:

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

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

**3.2.7. AUDEXA® RITUXIMAB 100 mg / 10 mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

Expediente : 20217110  
Radicado : 20211253239 / 20241008232  
Fecha : 16/01/2024  
Interesado : FARMA DE COLOMBIA S.A.S.

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Composición:

Cada concentrado para solución para infusión contiene 10 mg / mL de Rituximab

**Forma farmacéutica:** Concentrado para solución para perfusión

### Indicaciones:

#### Linfoma no Hodgkin (LNH)

AUDEXA® es un anticuerpo citolítico dirigido a las células CD-20 indicado para el tratamiento de:

- Pacientes con LNH de células B CD20 positivo de bajo grado o folicular recidivante o resistente.
- Pacientes no tratados previamente con LNH de células B folicular CD20 positivo en estadio III-IV, en combinación con quimioterapia de primera línea y en pacientes que logran una respuesta completa o parcial a un producto de rituximab en combinación con quimioterapia, como terapia de mantenimiento de agente único.
- Pacientes con LNH de células B CD20 positivo de bajo grado, que no progresa (incluida la enfermedad estable) como agente único después de la quimioterapia de primera línea con ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP).
- Pacientes no tratados previamente con LNH de células B grandes difuso CD20 positivo en combinación con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) u otros regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas.

#### Leucemia Linfocítica crónica (LLC):

- AUDEXA® está indicado en combinación con la fludarabina y la ciclofosfamida (FC), para el tratamiento de pacientes con LLC CD20 positivo en recidiva/resistente y sin tratamiento previo.

#### Artritis reumatoide (AR):

AUDEXA® en combinación con el metotrexato está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con AR activa de moderada a grave, que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a una o más terapias de antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). Se ha demostrado que Audexa reduce la tasa de progresión del daño articular medido por rayos X cuando se administra en combinación con metotrexato.

#### Granulomatosis con poliangéitis (Wegener) (GPA) y poliangéitis microscópica (PAM)

AUDEXA® en combinación con glucocorticoides, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 2 años o más con granulomatosis activa grave con poliangéitis (GPA, también conocida como granulomatosis de Wegener) y poliangéitis microscópica (PAM).

#### Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011378 emitido mediante Acta No.08 de 2022 numeral 3.2.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de 2022, numeral 3.2.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar por aspectos de calidad que se detallarán en el acto administrativo.

### 3.2.8. HULIO®

Expediente : 20215451  
Radicado : 20211237821 / 20241008482  
Fecha : 17/01/2024  
Interesado : BIOCON BIOLOGICS LIMETED

**Composición:** Cada jeringa precargada de 0.8 mL contiene 40 mg de Adalimumab

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

#### **Indicaciones:**

##### Artritis reumatoide

Hulio en combinación con metotrexato, está indicado para:

- El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato, ha sido inadecuada.
- El tratamiento de la artritis reumatoide grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato.

Hulio se puede administrar como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea apropiado.

Se ha demostrado que el adalimumab reduce la tasa de progresión del daño articular medido por rayos X y mejora la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

##### Artritis reumatoide juvenil idiopática

##### *Artritis idiopática juvenil poliarticular*

Hulio en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa, en pacientes a partir de los 2 años que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME).

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hulio puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea adecuado. No se ha estudiado adalimumab en pacientes menores de 2 años.

#### *Artritis relacionada con entesitis*

Hulio está indicado para el tratamiento de la artritis activa relacionada con la entesitis en pacientes a partir de los 6 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son intolerantes a la terapia convencional.

#### Espondiloartritis axial

##### *Espondilitis anquilosante (EA)*

Hulio está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

#### Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

Hulio está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial severa sin evidencia radiográfica de EA pero con signos objetivos de inflamación por PCR elevada y / o MRI, que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

#### Artritis psoriásica

Hulio está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ha sido inadecuada. Se ha demostrado que adalimumab reduce la velocidad de progresión del daño articular periférico medido por rayos X en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad y mejora la función física.

#### Soriasis

Hulio está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a terapia sistémica.

#### *Psoriasis en placa pediátrica*

Hulio está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica grave en niños y adolescentes a partir de los 4 años que han tenido una respuesta inadecuada o son candidatos inapropiados a la terapia tópica y fototerapias.

#### Hidradenitis supurativa (HS)

Hulio está indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa (acné inverso) activa de moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de los 12 años con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional de la HS.

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Enfermedad de Crohn

Hulio está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y / o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o tengan contraindicaciones médicas para tales terapias.

#### *Enfermedad de Crohn pediátrica*

Hulio está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (desde los 6 años de edad) que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluida la terapia de nutrición primaria y un corticosteroide y / o un inmunomodulador, o que son intolerantes a o tiene contraindicaciones para tales terapias.

### Colitis ulcerosa

Hulio está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluido corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas. para tales terapias.

### Uveítis

Hulio está indicado para el tratamiento de la panuveítis no infecciosa intermedia, posterior y de la panuveítis en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a los corticosteroides, en pacientes que necesitan ahorro de corticosteroides o en quienes el tratamiento con corticosteroides es inapropiado.

#### *Uveítis pediátrica*

Hulio está indicado para el tratamiento de la uveítis anterior crónica no infecciosa pediátrica en pacientes a partir de los 2 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada o que sean intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional sea inapropiada.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011375 emitido mediante Acta No.13 de 2022 numeral 3.2.2. 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 por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2022, numeral 3.2.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado da respuesta satisfactoria, por tanto, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada jeringa precargada de 0.8 mL contiene 40 mg de Adalimumab

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Indicaciones:

### Artritis reumatoide

Hulio en combinación con metotrexato, está indicado para:

- El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato, ha sido inadecuada.
- El tratamiento de la artritis reumatoide grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato.

Hulio se puede administrar como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea apropiado.

Se ha demostrado que el adalimumab reduce la tasa de progresión del daño articular medido por rayos X y mejora la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

### Artritis reumatoide juvenil idiopática

#### *Artritis idiopática juvenil poliarticular*

Hulio en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa, en pacientes a partir de los 2 años que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Hulio puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea adecuado. No se ha estudiado adalimumab en pacientes menores de 2 años.

### *Artritis relacionada con entesitis*

Hulio está indicado para el tratamiento de la artritis activa relacionada con la entesitis en pacientes a partir de los 6 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son intolerantes a la terapia convencional.

### Espondiloartritis axial

#### *Espondilitis anquilosante (EA)*

Hulio está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

### Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

Hulio está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial severa sin evidencia radiográfica de EA pero con signos objetivos de inflamación por PCR elevada y / o MRI, que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Artritis psoriásica**

Hulio está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ha sido inadecuada. Se ha demostrado que adalimumab reduce la velocidad de progresión del daño articular periférico medido por rayos X en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad y mejora la función física.

### **Soriasis**

Hulio está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a terapia sistémica.

### ***Psoriasis en placa pediátrica***

Hulio está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica grave en niños y adolescentes a partir de los 4 años que han tenido una respuesta inadecuada o son candidatos inapropiados a la terapia tópica y fototerapias.

### **Hidradenitis supurativa (HS)**

Hulio está indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa (acné inverso) activa de moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de los 12 años con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional de la HS.

### **Enfermedad de Crohn**

Hulio está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y / o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o tengan contraindicaciones médicas para tales terapias.

### ***Enfermedad de Crohn pediátrica***

Hulio está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (desde los 6 años de edad) que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluida la terapia de nutrición primaria y un corticosteroide y / o un inmunomodulador, o que son intolerantes a o tiene contraindicaciones para tales terapias.

### **Colitis ulcerosa**

Hulio está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluido corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas. para tales terapias.

### **Uveítis**

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hulio está indicado para el tratamiento de la panuveítis no infecciosa intermedia, posterior y de la panuveítis en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a los corticosteroides, en pacientes que necesitan ahorro de corticosteroides o en quienes el tratamiento con corticosteroides es inapropiado.

### *Uveítis pediátrica*

Hulio está indicado para el tratamiento de la uveítis anterior crónica no infecciosa pediátrica en pacientes a partir de los 2 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada o que sean intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional sea inapropiada.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.  
Tuberculosis activa u otras infecciones graves como sepsis e infecciones oportunistas.  
Insuficiencia cardíaca moderada a grave (clase III / IV de la NYHA).

### Precauciones y advertencias:

#### Infecciones

Los pacientes que están en tratamiento con antagonistas del TNF son más susceptibles de padecer infecciones graves. La función pulmonar alterada puede incrementar el riesgo de desarrollar infecciones. Los pacientes deben ser, por lo tanto, estrechamente monitorizados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con Hulio. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cuatro meses, la monitorización se debe continuar durante este periodo.

El tratamiento con Hulio no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Se deben considerar el riesgo y el beneficio antes de iniciar el tratamiento con Hulio en pacientes que han estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que han viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o áreas endémicas de micosis, como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis (ver Otras infecciones oportunistas).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Hulio deben ser estrechamente monitorizados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Hulio debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva o sepsis, y se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que la infección esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Hulio en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

#### Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, incluyendo sepsis, de origen bacteriano, micobacteriano, fúngicas invasivas, parasitarias, virales u otras infecciones oportunistas

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

como listeriosis, legionelosis y pneumocistis en pacientes en tratamiento con adalimumab.

Otras infecciones graves observadas en los ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han notificado casos de hospitalizaciones o desenlaces mortales asociados a estas infecciones.

### **Tuberculosis**

Se han notificado casos de tuberculosis, incluyendo reactivación y tuberculosis de nueva aparición, en pacientes en tratamiento con adalimumab. Las notificaciones incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, es decir, diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con Hulio, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Esta evaluación debe incluir una valoración médica detallada del paciente con antecedentes de tuberculosis o posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deberán realizar pruebas de detección adecuadas (es decir, prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (aplicando recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización y resultados de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Hulio. En todas las situaciones descritas a continuación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento debe ser cuidadosamente considerado.

Si se tienen sospechas de tuberculosis latente, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

Si se diagnostica tuberculosis latente, se debe iniciar el tratamiento con una profilaxis anti-tuberculosa antes de comenzar el tratamiento con Hulio y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso de profilaxis anti-tuberculosa antes del inicio del tratamiento con Hulio en pacientes con factores de riesgo múltiples o significativos a pesar de un resultado negativo en la prueba para la tuberculosis y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se haya podido confirmar el curso adecuado del tratamiento.

A pesar de la profilaxis para la tuberculosis, se han producido casos de reactivación de la misma en pacientes tratados con adalimumab. Algunos pacientes que habían recibido un tratamiento satisfactorio para la tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras estaban en tratamiento con adalimumab.

Se deben dar instrucciones a los pacientes para que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas que sugieran tuberculosis (p. ej., tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula, apatía) durante o después del tratamiento con Hulio.

#### Otras infecciones oportunistas.

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, en pacientes en tratamiento con adalimumab. Estas infecciones no se han identificado de forma sistemática en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF, lo que ha originado retrasos en el tratamiento apropiado, en ocasiones con consecuencias mortales.

Se tendrá en cuenta la posibilidad de una infección fúngica invasiva en aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares u otros síntomas de enfermedad sistémica grave con o sin shock concomitante. En estos pacientes se debe suspender inmediatamente la administración de Hulio. El diagnóstico y la administración de tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes se debe realizar de acuerdo con un médico con experiencia previa en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

#### Reactivación de hepatitis B.

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban recibiendo antagonistas del TNF (Factor de necrosis tumoral), incluyendo adalimumab, los cuales son portadores crónicos del virus (por ejemplo, antígeno de superficie positivo), en algunos casos con desenlace mortal.

Se debe analizar una posible infección previa con VHB en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Hulio. Para aquellos pacientes con análisis positivo para infección de hepatitis B, se recomienda consultar con un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B.

Se monitorizarán estrechamente los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización del tratamiento en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con Hulio.

No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento anti-viral y un antagonista del TNF.

En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Hulio e iniciar un tratamiento anti-viral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

#### Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica, y enfermedad desmielinizante del sistema nervioso periférico, incluyendo Síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de Hulio en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; si se desarrolla cualquiera de estos trastornos se debe considerar la interrupción del tratamiento con Hulio. Existe una

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos de la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales. Antes del inicio del tratamiento con Hulo y de forma regular durante el mismo se debe realizar una evaluación neurológica en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa para valorar trastornos desmielinizantes centrales preexistentes o en desarrollo.

### **Reacciones alérgicas**

Las reacciones alérgicas graves asociadas a adalimumab fueron raras durante los ensayos clínicos.

Las reacciones alérgicas no graves asociadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la administración de adalimumab. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Hulo e iniciar el tratamiento apropiado.

### **Inmunosupresión**

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab, no se observó evidencia de descenso de hipersensibilidad retardada, descenso de los niveles de inmunoglobulinas, o cambio en el recuento de células efectoras T, B y células NK, monocitos/macrófagos, y neutrófilos.

### **Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos**

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades neoplásicas malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara.

Reacciones adversas:

### **Resumen del perfil de seguridad**

Adalimumab se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotaes controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses o más. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) así como con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis supurativa y uveítis.

Los datos están basados en ensayos pivotaes controlados que abarcaron 6.089 pacientes tratados con adalimumab y 3.801 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado. La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los ensayos pivotaes fue 5,9% para los pacientes tratados con adalimumab y 5,4% para el grupo control.

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético.

Se han notificado reacciones adversas graves con adalimumab. Los antagonistas del TNF, como adalimumab, afectan al sistema inmunitario, y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer.

Se han notificado también en asociación con el uso de adalimumab infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T).

También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, acontecimientos desmielinizantes centrales y periféricos y notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens- Johnson.

### Población pediátrica

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos.

### Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad de los pacientes con hidradenitis supurativa en tratamiento semanal con adalimumab fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

### Uveítis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis en tratamiento con adalimumab en semanas alternas fue consistente con el perfil seguridad conocido de adalimumab.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Reacciones en el lugar de inyección*

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, el 12,9% de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 7,2% de los pacientes tratados con placebo o control activo.

### Infecciones

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, la incidencia de infecciones fue de 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con adalimumab tras resolverse la infección.

La incidencia de infecciones graves fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. En ensayos controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomycosis, coccidiomycosis, pneumocistis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis).

La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses del tratamiento y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

### Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante ensayos de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn.

No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes al año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis crónica en placas. No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes al año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

### Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1% de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos anti-nucleares basales negativos dieron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con adalimumab en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

### Efectos hepatobiliares

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT  $\geq 3$  SLN en un 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6% de los pacientes del grupo control.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

asociada a entesitis, se produjo un aumento de ALT  $\geq 3$  SLN en un 6,1% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,3% de los pacientes del grupo control.

La mayoría de los aumentos de ALT se produjeron con el uso en combinación con metotrexato. No se produjeron aumentos de la ALT  $\geq 3$  SLN en los ensayos de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática 4 años de edad.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con un rango de duración del periodo de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de ALT  $\geq 3$  SLN en un 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 0,9% de los pacientes del grupo control.

#### Tratamiento concomitante con azatioprina / 6- mercaptopurina

En estudios de enfermedad de Crohn con pacientes adultos, se vieron mayores incidencias de neoplasias malignas y efectos adversos relacionados con infecciones graves con la combinación de adalimumab y azatioprina/6- mercaptopurina comparado con adalimumab solo.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

#### **Interacciones:**

Adalimumab ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica tratados con adalimumab tanto en monoterapia como con metotrexato de forma concomitante.

Cuando se administró adalimumab junto con metotrexato, la formación de anticuerpos fue inferior en comparación con el uso como monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab.

La administración conjunta de Hulio y anakinra no está recomendada.

La administración conjunta de Hulio y abatacept no está recomendada.

#### **Vía de administración:**

Hulio se administra mediante inyección subcutánea. Las instrucciones de uso completas se proporcionan en el prospecto. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg para pacientes que necesitan administrar menos de la dosis completa de 40 mg.

#### **Dosificación y Grupo etario:**

Población pediátrica y adultos, la dosificación dependerá del tratamiento a seguir (presentación comercial 40 mg)

#### **Condición de venta: Venta con fórmula médica**

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y el instructivo de uso allegados mediante Radicado No. 20211237821.**

**En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3,0 del producto Hulio se considera que:**

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

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

### **3.2.9. IDELVION® PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE QUE UNE EL FACTOR IX DE COAGULACIÓN CON LA ALBÚMINA (RIX-FP), (ALBUTREPENONACOG ALFA) 1000 U.I.**

Expediente : 20207376  
Radicado : 20211147606 / 20231230165  
Fecha : 28/08/2023  
Interesado : CSL BEHRING GMBH

#### **Composición:**

Cada vial contiene 1000 UI de Proteína de fusión recombinante que une el Factor IX de coagulación con la albúmina (RIX-FP), (albutrepenonacog alfa)

**Forma farmacéutica:** Polvo para reconstituir a solución inyectable.

#### **Indicaciones:**

Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX congénito) inclusive el control y prevención de sangrados en entornos quirúrgicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023005467 emitido mediante Acta No.19 de 2021 numeral 3.2.2. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231230165 se solicita evaluación respuesta al Auto 2023005467 emitido mediante Acta No.19 de 2021 numeral 3.2.2 para Proteína de fusión recombinante que une el Factor IX de coagulación con la albúmina (RIX-FP), (albutrepenonacog alfa) Polvo para reconstituir a solución inyectable 1000 U.I. (idelvion®). Además, piden la aprobación de: Información para prescribir basada en el CCDS 13.0 de Marzo de 2022 y inserto Versión 8.0 actualizado.

La Sala solicitó al interesado que se debía modificar la indicación con el siguiente texto:

**“Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX congénito) inclusive el control y prevención de sangrados en entornos quirúrgicos en pacientes que han recibido tratamiento previo”.**

El interesado responde que tiene nueva información de seguridad y eficacia que soporta el uso de este producto en pacientes que no han sido tratados previamente, como inicialmente se había solicitado. Por lo cual trae como soporte el estudio NCT02053792 (estudio CSL654\_3003).

El estudio 3003 se realizó para obtener información sobre la seguridad y eficacia del uso de rIX-FP en PTP (pacientes previamente tratados) PUP (pacientes previamente no tratados) con hemofilia B (actividad de FIX  $\leq 2\%$ ) y para recopilar información sobre la formación de inhibidores en PUP de 0 a < 18 años de edad.

En el estudio 3003, las 12 PUP de la población de seguridad recibieron profilaxis sistemática: 11 PUP estaban en el régimen de 7 días y 1 PUP estaba en el régimen de 10 días. La mediana global del tiempo de profilaxis fue de 11,50 (rango: 3,1 a 32,3) meses.

Diez de los 12 PUP tratados recibieron > 6 meses de profilaxis con rIX-FP. En el régimen de 7 días (N = 9), la mediana (intervalo) de ABR (tasas de hemorragia anualizadas individuales) fue de 0 (0, 1,5) para los episodios de hemorragia tratados y de 1,16 (0, 3,1) para todos los episodios de hemorragia. El PUP en el régimen de profilaxis de 10 días (N = 1) tuvo un ABR de 0,99 para el episodio de hemorragia tratado. No se notificaron episodios hemorrágicos graves en ningún PUP.

De los episodios de hemorragia espontánea, el 93,8% se controlaron con éxito con 1 ó 2 infusiones de rIX-FP. De forma similar, se observaron altos porcentajes de control de las hemorragias para los otros tipos de hemorragia.

Por lo anterior la Sala recomienda aprobar la indicación de la siguiente manera:

**Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX congénito) inclusive el control y prevención de sangrados en entornos quirúrgicos.**

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

**Composición:**

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada vial contiene 1000 UI de Proteína de fusión recombinante que une el Factor IX de coagulación con la albúmina (RIX-FP), (albutrepenonacog alfa)

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:

**Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX congénito) inclusive el control y prevención de sangrados en entornos quirúrgicos.**

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Reacción alérgica conocida a las proteínas de hámster

Precauciones y advertencias:

#### **Hipersensibilidad**

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. El producto contiene rastros de las proteínas del hámster. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, suspenda el medicamento de inmediato e inicie un tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, inclusive ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Aconseje a los pacientes que suspendan el uso de IDELVION y que se comuniquen con su médico. Todos los productos con el factor IX pueden provocar reacciones alérgicas. Se recomienda que las administraciones iniciales del factor IX, deben ser realizadas bajo la supervisión del médico para que se pueda brindar la atención médica adecuada ante reacciones alérgicas.

#### **Inhibidores**

Se ha informado de la formación del inhibidor al factor IX durante la terapia de reemplazo del factor con IDELVION en el tratamiento de la hemofilia B. Los pacientes deben ser monitoreados por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben ser cuantificados en Unidades Bethesda (UB) utilizando exámenes biológicos adecuados.

Realizar un ensayo que mide la concentración del inhibidor contra el factor IX si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de la actividad del factor IX, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada. Se recomienda un centro de tratamiento especializado de la hemofilia que debe ser contactado en caso de que el sangrado no pueda ser controlado o que se sospeche el desarrollo del inhibidor.

En la bibliografía ha habido informes que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimenten reacciones alérgicas deben ser evaluados por la presencia de un inhibidor. Se debe observar que los pacientes con inhibidores del factor IX podrán estar ante un riesgo aumentado de anafilaxia con un desafío posterior con el factor IX.

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Pruebas de laboratorio de monitoreo**

Para confirmar que los niveles adecuados del factor IX han sido alcanzados y mantenidos, monitorear la actividad plasmática del factor IX mediante el ensayo de coagulación en una etapa. Los resultados del factor IX pueden ser afectados por el tipo de reactivo de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) utilizado. La medición con un ensayo de coagulación en una etapa que utiliza un reactivo TTPa basado en caolín o el reactivo TTPa Actin FS podrá probablemente resultar en una subestimación del nivel de la actividad.

### **Población pediátrica**

Las advertencias y precauciones enumeradas corresponden tanto a adultos como a niños.

### **Registro de uso**

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre IDELVION a un paciente, se registre el nombre y el número de lote para mantener una conexión entre el paciente y el lote del producto.

Reacciones adversas:

### **Resumen del perfil de seguridad**

Con el uso de productos con el factor IX, se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, quemazón o picazón en el sitio de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, dolor de cabeza, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) poco frecuentemente. En pocos casos, estas reacciones han progresado en una anafilaxis y estas han ocurrido cerca del momento de desarrollo de los inhibidores del factor IX. Se han observado reacciones anafilácticas en 114 pacientes en ensayos clínicos con IDELVION.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se presentan estos inhibidores, se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro especializado en hemofilia. No se han observado inhibidores en 114 pacientes en ensayos clínicos con IDELVION. Se informó el desarrollo del inhibidor en pacientes sin tratamiento previo en un estudio clínico en curso. Se ha observado el desarrollo del inhibidor en la experiencia poscomercialización con IDELVION.

Interacciones: No se han informado interacciones de IDELVION con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Se debe iniciar el tratamiento con IDELVION bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El médico tratante, quien debe garantizar que se provea la adecuada capacitación y que se revise el uso periódicamente, debe decidir sobre el uso de un paciente del tratamiento domiciliario del sangrado y sobre la profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia B.

### Posología

La dosis y duración de la terapia sustitutiva depende de la gravedad de la deficiencia del factor IX, de la ubicación y magnitud del sangrado y del estado clínico del paciente y su respuesta.

La cantidad de unidades del factor IX administrada se expresa en unidades internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos del factor IX. Una unidad internacional (UI) de actividad del factor IX equivale a esa cantidad del factor IX en un ml de plasma humano normal. La actividad del factor IX en plasma se expresa como un porcentaje (en relación al plasma humano normal) o en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor IX en plasma).

### Tratamiento según necesidad

El cálculo de la dosis necesaria del factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 unidad internacional (UI) del factor IX por kg de peso corporal se espera que aumente el nivel circulante del factor IX en un promedio de 1,3 UI/dl (1,3 % del normal) en pacientes mayores o iguales a 12 años de edad y en 1,0 UI/dl (1,0 % del normal) en pacientes < 12 años de edad. La dosis necesaria se determina mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades necesarias (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor IX (\% del normal o UI/dl)} \times (\text{recíproca de la recuperación observada (UI/kg por UI/dl)})$$

$$\text{Aumento esperado del factor IX (UI/dl o \% del normal)} = \text{dosis (UI)} \times \text{recuperación (UI/dl por UI/kg)} / \text{peso corporal (kg)}$$

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de administración se debe orientar siempre a la eficacia clínica en cada uno de los casos.

Para la determinación de la dosis de mantenimiento adecuada considere la semivida extendida del producto.

### *Pacientes < 12 años de edad*

Para una recuperación incremental de 1 UI/dl por 1 UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor IX (UI/dl)} \times 1 \text{ dl/kg}$$

### **Ejemplo**

1. Se necesita un nivel máximo de 50 % del normal en un paciente de 20 kg con hemofilia B grave. La dosis adecuada sería  $20 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1000 \text{ UI}$ .

2. Se debe esperar que una dosis de 1000 UI de IDELVION, administrada a un paciente de 25 kg, resulte en un aumento máximo posinyección del factor IX de 1000 UI/25 kg x 1,0 (UI/dl por UI/kg) = 40 UI/dl (40 % del normal).

**Pacientes > 12 años de edad**

Para una recuperación incremental de 1,3 UI/dl por 1 UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor IX (UI/dl)} \times 0,77 \text{ dl/kg}$$

**Ejemplo**

3. Se necesita un nivel máximo de 50 % del normal en un paciente de 80 kg con hemofilia B grave.

La dosis adecuada sería 80 kg x 50 UI/dl x 0,77 dl/kg = 3080 UI.

4. Se debe esperar que una dosis de 2000 UI de IDELVION, administrada a un paciente de 80 kg, resulte en un aumento máximo posinyección del factor IX de 2000 UI x 1,3 (UI/dl por UI/kg) = 32,5 UI/dl (32,5 % del normal).

Las siguientes tablas se pueden usar como orientación para la dosis en caso de episodios de sangrado y cirugía:

| Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico                                                     | Nivel necesario del factor IX (%) (UI/dl) | Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días)                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Hemorragia</u><br>Hemartrosis menor o moderada, sangrado muscular (excepto iliopsoas) o sangrado oral | 30 – 60                                   | Una dosis única debe ser suficiente para la mayoría de los sangrados. La dosis de mantenimiento después de 48 a 72 horas si hay más evidencia de sangrado.         |
| <u>Mayor</u><br>Hemorragias con riesgo de muerte, sangrado muscular profundo incluso iliopsoas           | 60 – 100                                  | Repetir cada 48 a 72 horas durante la primera semana, y luego la dosis de mantenimiento semanalmente hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización. |
| <u>Cirugía menor</u><br>Incluyendo extracción dental no complicada                                       | 50 – 80 (nivel inicial)                   | Una dosis única debe ser suficiente para la mayoría de las cirugías                                                                                                |

|                      |                          |                                                                                                                                                                              |
|----------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |                          | menores. Si fuera necesario, una dosis de mantenimiento después de 48 a 72 horas hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización.                               |
| <u>Cirugía mayor</u> | 60 – 100 (nivel inicial) | Repetir cada 48 a 72 horas durante la primera semana, y luego la dosis de mantenimiento 1 o 2 veces por semana hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización. |

### Profilaxis

En el tratamiento profiláctico de rutina contra el sangrado en pacientes > 12 años con hemofilia B, el régimen recomendado es de 25 a 50 UI/kg una vez por semana. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 7 días pueden cambiarse a 50 a 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 14 días pueden cambiarse a 100 UI/kg cada 21 días. Ajustar el régimen de dosis sobre la base del cuadro clínico de un paciente y su respuesta.

### Pacientes que no han recibido tratamiento previamente

No se ha establecido todavía la seguridad ni la eficacia de IDELVION en pacientes sin tratamiento previo.

### Poblaciones especiales:

#### Población pediátrica

En la sección 5.2 se describen los datos disponibles.

Para el tratamiento profiláctico de rutina para prevenir el sangrado en pacientes < 12 años con hemofilia B, el régimen recomendado es 25 a 55 UI/kg una vez por semana. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 7 días pueden cambiarse a 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días. Se debe ajustar el régimen de dosis sobre la base del cuadro clínico de un paciente y su respuesta.

#### Población anciana

La posología y el método de administración en personas ancianas (> 65 años) no ha sido determinada en estudios clínicos.

### Monitoreo por presencia de inhibidores

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe monitorear a los pacientes cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores del factor IX.

#### Método de administración

Uso intravenoso.

Para ver las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de administrar, véase inserto. La preparación reconstituida debe ser inyectada lentamente por vía intravenosa a una velocidad cómoda para el paciente.

Se debe observar al paciente por si presentara alguna reacción inmediata. Si se produce alguna reacción que pudiera estar relacionada con la administración de IDELVION, se debe disminuir la velocidad de inyección o suspender la administración, según requiera la condición clínica del paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar inserto basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, información para prescribir basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, Declaración sucinta basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019 y el Instructivo de uso basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegados mediante Radicado No. 20211147606.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3,4 del producto Idelvion se considera que:

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

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

#### **3.2.10. CinnoRA® 40 mg /0,8 mL SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente : 20199711  
Radicado : 20211056185 / 20221214252  
Fecha : 16/09/2022

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interesado : ALTADIS FARMACEUTICA S.A.S.

**Composición:** Cada 0,8 mL contiene 40 mg de Adalimumab

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:**

Adultos artritis reumatoide:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (fames).

Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes famres.

Artritis temprana.

Espondilitis anquilosante:

Indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA) Está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines.

Psoriasis:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Artritis Psoriásica:

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Enfermedad de Crohn:

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Para curación de la mucosa y cierre de la fístula en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica.

Inducción y mantenimiento de la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa reducción del riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa:

Está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6- MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hidradenitis supurativa:

Indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveítis:

Indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría artritis idiopática juvenil artritis idiopática juvenil poliarticular:

Está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis:

Está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn en pediatría:

Está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría:

Está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022005526 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 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, en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2021 numeral 3.2.1. SEMNNIMB, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra una vez revisado el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) versión 5.0 la Sala considera que:

**En la respuesta de Auto 2022005526 se cita como respuesta al requerimiento y se adjunta el PGR versión 5.0 y el documento maestro de farmacovigilancia para la empresa dentro de los cuales no se mencionan actividades específicas de farmacovigilancia activa. En los folios 696 y 709 de la respuesta al Auto reza claramente que no se contemplan actividades adicionales de farmacovigilancia post autorización. Por ende, se concluye que no cumple con el artículo 24 del Decreto 1782 de 2014 “El titular del registro sanitario de un medicamento biológico deberá implementar un plan de gestión de riesgos y un programa**

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**de farmacovigilancia activa**” al no incluir en el PGR actividades de farmacovigilancia activa. Por todo esto, se concluye que el PGR versión 5.0 para el producto CinnoRA no cumple. Por lo anterior, se recomienda negar su aprobación.

**3.2.11. BEVAX 25 mg/ mL**

Expediente : 20211398  
Radicado : 20211188786 / 20231338407  
Fecha : 22/12/2023  
Interesado : EXELTIS S.A.S.

**Composición:** Cada mL contiene 25 mg de Bevacizumab.

**Forma farmacéutica:** Solución concentrada para Infusión

**Indicaciones:**

Está indicado, asociado a 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:

- Bevac agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.
- Bevac en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón ALFA-2A (INF).

Bevac en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción subóptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Bevac 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.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011278 emitido mediante Acta No.02 de 2022 numeral 3.2.6. 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 por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2022, numeral 3.2.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Composición:** Cada mL contiene 25 mg de Bevacizumab.

**Forma farmacéutica:** Solución concentrada para Infusión

**Indicaciones:**

Está indicado, asociado a 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:**

- Bevac agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.
- Bevac en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

**Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón ALFA-2A (INF).**

Bevac en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción subóptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Bevac 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 metástasis no tratadas en el sistema nervioso central

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

**Precauciones y advertencias:**

**Trazabilidad**

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

**Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas**

El tratamiento con bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente en

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 fistulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fistulas gastrointestinalesvaginales).

#### **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 (TE) 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.

#### **Complicaciones en la cicatrización**

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. 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, este 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 fistulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

#### **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 estándar 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 antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

#### **Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)**

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con bevacizumab signos y síntomas compatibles con el SERP, un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SERP se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de bevacizumab. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SERP.

### **Proteinuria**

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola.

Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

### **Tromboembolismo arterial**

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben bevacizumab. El tratamiento de tales pacientes con bevacizumab exige precaución

### **Tromboembolismo venoso**

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo 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. Si esta es de grado 3, se los vigilará estrechamente.

### **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.

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se 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, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios 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 sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y bevacizumab simultáneamente.

#### Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir bevacizumab

#### Aneurismas y disecciones arteriales

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

#### Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. La administración de bevacizumab a pacientes con una cardiovascular patología 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 tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, episodios 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 e infecciones**

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola

### **Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión**

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/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 retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

### **Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado:**

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endoftalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) 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.

### **Uso intravítreo**

La formulación de Bevox no se ha desarrollado para uso intravítreo.

### **Efectos sistémicos tras uso intravítreo**

Tras un tratamiento anti-VEGF intravítreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas, incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales, después de la administración intravítrea de inhibidores del VEGF.

### **Osteonecrosis del maxilar (ONM)**

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bisfosfonatos intravenosos, para los que la ONM es un riesgo identificado. Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Bevox y bisfosfonatos por vía intravenosa.

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los procedimientos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con Bevac se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bisfosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procedimientos dentales invasivos, siempre que sea posible.

### Insuficiencia ovárica/fertilidad

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es, esencialmente «exento de sodio».

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 cáncer de pulmón no microcítico
- Tromboembolismo arterial

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión y proteinuria durante el tratamiento con bevacizumab probablemente sea dosis-dependiente.

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso de bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones, según la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Tabla 1 muestra reacciones adversas clasificadas por frecuencia. Se determinó que estas tenían una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias relativas observadas entre los grupos de tratamiento del ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10 % con respecto al grupo de control en las reacciones NCI-CTCAE de grado 1-5 o al menos con una diferencia del 2 % en las reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5),
- estudios de seguridad post-autorización,
- la notificación espontánea,
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales u observacionales,
- o a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con al menos una diferencia del 2 % en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves.

En ambas tablas 1 y 2 se incluyen las reacciones adversas posteriores a la comercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 3.

Las reacciones adversas se incluyen en la categoría de frecuencia apropiada en las tablas que están a continuación según la incidencia más alta observada en cualquier indicación. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia; no obstante, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterápicos. Los ejemplos incluyen el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, alteraciones de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib.

**Tabla 1. Reacciones adversas clasificadas por frecuencia**

| Sistema de clasificación de órganos             | Muy frecuentes                                                               | Frecuentes                                                                             | Poco frecuentes | Raras                                                           | Muy raras                               | Frecuencia no conocida |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| Infecciones e infestaciones                     |                                                                              | Sepsis, Absceso <sup>a,d</sup> , Celulitis, Infección, Infección en el tracto urinario |                 | Fascitis necrosante <sup>a</sup>                                |                                         |                        |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia <sup>b</sup> , Trombocitopenia   | Anemia, Linfopenia                                                                     |                 |                                                                 |                                         |                        |
| Trastornos del sistema inmunológico             |                                                                              | Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión <sup>a,b,d</sup>                          |                 |                                                                 |                                         |                        |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición    | Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia                                       | Deshidratación                                                                         |                 |                                                                 |                                         |                        |
| Trastornos del sistema nervioso                 | Neuropatía sensorial periférica <sup>a</sup> , Disartria, Cefalea, Disgeusia | Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia                                        |                 | Síndrome de encefalopatía posterior reversible <sup>a,b,d</sup> | Encefalopatía hipertensiva <sup>a</sup> |                        |
| Trastornos oculares                             | Trastorno ocular, Lagrimeo aumentado                                         |                                                                                        |                 |                                                                 |                                         |                        |
| Trastornos cardíacos                            |                                                                              | Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>b,d</sup> , Taquicardia supraventricular        |                 |                                                                 |                                         |                        |

|                                                     |                                                                                           |                                                                                                                                                                                     |  |  |  |                                                                                       |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos vasculares                               | Hipertensión <sup>b,d</sup> , Tromboembolismo (venoso) <sup>b,d</sup>                     | Tromboembolismo (arterial) <sup>b,d</sup> , Hemorragia <sup>b,d</sup> , Trombosis venosa profunda                                                                                   |  |  |  | Microangiopatía renal trombótica <sup>a,b</sup> , Aneurismas y disecciones arteriales |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos                                                           | Hemorragia pulmonar, Hemoptisis <sup>b,d</sup> , Embolia pulmonar, Hipoxia, Disfonía <sup>a</sup>                                                                                   |  |  |  | Hipertensión pulmonar <sup>a</sup> , Perforación del tabique nasal <sup>a</sup>       |
| Trastornos gastrointestinales                       | Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal | Perforación gastrointestinal <sup>b,d</sup> , Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas rectovaginales <sup>d,e</sup> , Trastorno gastrointestinal, Proctalgia |  |  |  | Úlcera gastrointestinal <sup>a</sup>                                                  |

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

a. Para obtener información adicional, 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 preferentes del MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

c Basado en un subestudio del NSABP C-08 con 295 pacientes.

d Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

e Las fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría de fístula GI-vaginal.

f Observado solo en población pediátrica.

**Tabla 2: Reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia**

|                                                                   |                                                                                                                           |                                                               |  |  |  |                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos hepatobiliares                                         |                                                                                                                           |                                                               |  |  |  | Perforación de la vesícula biliar <sup>a,b</sup>                                          |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Complicaciones en la cicatrización de heridas <sup>b,d</sup> , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel | Síndrome de eritrodismesia palmo-plantar                      |  |  |  |                                                                                           |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | Artralgia, Mialgia                                                                                                        | Fístula <sup>b,d</sup> , Debilidad muscular, Dolor de espalda |  |  |  | Osteonecrosis de la mandíbula <sup>a,b</sup> , Osteonecrosis no mandibular <sup>a,f</sup> |
| Trastornos renales y urinarios                                    | Proteinuria <sup>a,e</sup>                                                                                                |                                                               |  |  |  |                                                                                           |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                   | Insuficiencia ovárica <sup>b,c,e</sup>                                                                                    | Dolor pélvico                                                 |  |  |  |                                                                                           |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos                     |                                                                                                                           |                                                               |  |  |  | Anomalías fetales <sup>a,b</sup>                                                          |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de la mucosa                                                                  | Letargia                                                      |  |  |  |                                                                                           |
| Exploraciones complementarias                                     | Pérdida de peso                                                                                                           |                                                               |  |  |  |                                                                                           |

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

| Sistema de clasificación de órganos                 | Muy frecuentes                                                             | Frecuentes                                                                                                                                | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida                                                                                    |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                         |                                                                            | Sepsis, Celulitis, Absceso <sup>a,b</sup> , Infección, Infección en el tracto urinario                                                    |                 |       |           | Fascitis necrosante <sup>c</sup>                                                                          |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático     | Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia <sup>a</sup> , Trombocitopenia | Anemia, Linfopenia                                                                                                                        |                 |       |           |                                                                                                           |
| Trastornos del sistema inmunológico                 |                                                                            |                                                                                                                                           |                 |       |           | Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión <sup>a,b,c</sup>                                             |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición        |                                                                            | Deshidratación, Hiponatremia                                                                                                              |                 |       |           |                                                                                                           |
| Trastornos del sistema nervioso                     | Neuropatía sensorial periférica <sup>a</sup>                               | Accidente cerebrovascular, Sincope, Somnolencia, Cefalea                                                                                  |                 |       |           | Síndrome de encefalopatía posterior reversible <sup>a,b,c</sup> , Encefalopatía hipertensiva <sup>c</sup> |
| Trastornos cardíacos                                |                                                                            | Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>a,b</sup> , Taquicardia supraventricular                                                           |                 |       |           |                                                                                                           |
| Trastornos vasculares                               | Hipertensión <sup>a,b</sup>                                                | Tromboembolismo arterial <sup>a,b</sup> , Hemorragia <sup>a,b</sup> , Tromboembolismo (venoso) <sup>a,b</sup> , Trombosis venosa profunda |                 |       |           | Microangiopatía trombótica renal <sup>c</sup> , Aneurismas y disecciones arteriales                       |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos |                                                                            | Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis <sup>a,b</sup> , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia                                             |                 |       |           | Hipertensión pulmonar <sup>c</sup> , Perforación del tabique nasal <sup>c</sup>                           |
| Trastornos gastrointestinales                       | Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal                                 | Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas                                                                            |                 |       |           | Perforación gastrointestinal <sup>a,b</sup> , Úlcera gastrointestinal <sup>c</sup> , Hemorragia rectal    |

|                                                                   |                 |                                                                                                        |  |  |  |                                                  |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--------------------------------------------------|
|                                                                   |                 | recto-vaginales <sup>c,d</sup> , Trastorno gastrointestinal, Estomatitis, Proctalgia                   |  |  |  |                                                  |
| Trastornos hepatobiliares                                         |                 |                                                                                                        |  |  |  | Perforación de la vesícula biliar <sup>a,c</sup> |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     |                 | Complicaciones en la cicatrización de heridas <sup>a,b</sup> , Síndrome de eritrodismetia palmoplantar |  |  |  |                                                  |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |                 | Fistula <sup>a,b</sup> , Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda                      |  |  |  | Osteonecrosis mandibular <sup>a,c</sup>          |
| Trastornos renales y urinarios                                    |                 | Proteinuria <sup>a,b</sup>                                                                             |  |  |  |                                                  |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                   |                 | Dolor pélvico                                                                                          |  |  |  | Insuficiencia ovárica <sup>a,b</sup>             |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos                     |                 |                                                                                                        |  |  |  | Anomalías fetales <sup>a,c</sup>                 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia, Fatiga | Dolor, Letargia, Inflamación de la mucosa                                                              |  |  |  |                                                  |

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con una diferencia del 2 % en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5.

La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron el umbral de al menos un 2 % de diferencia en comparación con el grupo de control. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron solo posteriormente a la comercialización; por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado de NCI-CTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidas en la Tabla 2 en la columna titulada “Frecuencia no conocida”.

a Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos preferentes del MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

b Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

c Para obtener información adicional, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

d Las fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes dentro de la categoría de fístula Glvaginal.

La Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas se describen en la IPP:

### Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

#### Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Se ha asociado el uso de bevacizumab con casos graves de perforación gastrointestinal. En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales con una incidencia de menos del 1 % en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, hasta un 1,3 % en pacientes con cáncer de mama metastásico, hasta un 2 % en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de ovario, y hasta un 2,7 % en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso). Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificaron perforaciones GI (todos los grados) en el 3,2 % de los pacientes; todos tenían antecedentes de radioterapia pélvica previa.

Hubo diferencia en el tipo y gravedad de aparición de estos acontecimientos, comprendiendo desde la presencia de aire libre detectada en radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin necesidad de tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o de colitis asociada a la quimioterapia.

Se notificó un desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, los cuales representan entre el 0,2 %-1 % de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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**

En un ensayo con pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI-vaginales fue del 8,3 % en pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes de control; todos ellos tenían antecedentes de radioterapia pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI-vaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad dentro del campo previamente irradiado (16,7 %) comparado con pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo previamente irradiado (3,6 %). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control que recibió únicamente quimioterapia fueron del 1,1 % frente al 0,8 % respectivamente. Los pacientes que desarrollen fístulas GI-vaginales pueden tener también obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica, así como ostomía derivativa.

#### **Fístulas no-GI**

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo reacciones con desenlace mortal.

Del ensayo clínico (GOG-240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificó que el 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y el 1,4% de las pacientes del grupo de control habían tenido fístulas no gastrointestinales vaginales, vesicales o del tracto genital femenino.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ( $\geq 0,1$  % a  $< 1$  %) de fístulas que implican a otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia poscomercialización.

Las reacciones se notificaron en distintos momentos del tratamiento, desde la primera semana hasta pasado el primer año desde el inicio del tratamiento con bevacizumab, produciéndose la mayoría de las reacciones dentro de los primeros 6 meses de tratamiento.

#### **Cicatrización de heridas**

Debido a que bevacizumab puede tener un impacto negativo en la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III aquellos pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, los pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab no presentaron un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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).

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado 3-5 hasta en un 1,8 % de las pacientes del grupo de bevacizumab frente al 0,1 % del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

### Hipertensión

En los ensayos clínicos, a excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (todos los grados) fue de hasta un 42,1 % en los grupos que incluyeron bevacizumab comparado con hasta el 14 % en los grupos control. La incidencia general de hipertensión de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes que recibían bevacizumab osciló entre el 0,4 % y el 17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,2 % de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola.

En el estudio JO25567, se observaron todos los grados de hipertensión en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. La hipertensión de grado 3 se produjo en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No hubo acontecimientos de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y antagonistas del calcio. Rara vez fue necesaria la interrupción del tratamiento con bevacizumab o la hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No hubo una correlación entre el riesgo de hipertensión asociado al bevacizumab y las características iniciales, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante de los pacientes.

### Síndrome de encefalopatía reversible posterior

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollan signos y síntomas consistentes con el Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP), un caso raro de trastorno neurológico. Su manifestación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Las características clínicas del SERP son, a menudo, inespecíficas y, por lo tanto, el diagnóstico de SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM).

En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado secuelas neurológicas. No se conoce la seguridad de la reanudación del tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente el SERP.

En los ensayos clínicos, se han notificado 8 casos de SERP. Dos de los ocho casos no tuvieron confirmación radiológica por RM.

### Proteinuria

En los ensayos clínicos, se ha notificado proteinuria en un intervalo del 0,7 % hasta el 54,7 % de los pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió desde proteinuria clínicamente asintomática, transitoria o indicios hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria de grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se registró proteinuria de grado 3 hasta en un 10,9 % de los pacientes tratados. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Bevac. En la mayoría de los ensayos clínicos donde los niveles de proteína en la orina fueron  $\geq 2$  g/24 h, el tratamiento con bevacizumab fue suspendido hasta la recuperación de niveles  $< 2$  g/24 h.

### Hemorragia

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones hemorrágicas de grado 3-5 según los NCI-CTCAE v.3, osciló desde 0,4 % hasta 6,9 % en los pacientes tratados con bevacizumab, comparado con hasta un 4,5 % de los pacientes en el grupo de quimioterapia control.

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado reacciones hemorrágicas de grado 3-5 en hasta el 8,3% de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparado con hasta el 4,6 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas observadas en los ensayos clínicos fueron en su mayoría hemorragias asociadas al tumor (ver más adelante) y hemorragias mucocutáneas menores (p. ej., epistaxis).

### Hemorragias asociadas al tumor

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos de fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron.

En pacientes con CPNM, excluidos los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9,3 % en pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se han observado reacciones de grado 3-5 en hasta el 2,3 % de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con <1 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE, v.3). La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina, y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab.

En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores, 3 pacientes de 91 (3,3 %) con metástasis cerebrales experimentaron hemorragia del SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1 %) cuando no fueron tratados con bevacizumab.

En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad

provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2 %) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según los NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p. ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

### **Tromboembolismo**

#### ***Tromboembolismo arterial***

En los pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, se observó un aumento en la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales fue de hasta un 3,8 % en los grupos que incluyeron bevacizumab en comparación con hasta un 2,1 % en los grupos de quimioterapia control. Se notificó desenlace mortal en el 0,8 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con el 0,5 % de los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo accidentes isquémicos transitorios) en hasta el 2,7 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, comparado con el 0,5 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con hasta el 0,7 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evalúa bevacizumab en combinación con 5-fluoracilo/ácido folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este ensayo se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en el 11 % de los pacientes (11/100) en comparación con el 5,8 % (6/104) en el grupo de quimioterapia control.

#### ***Tromboembolismo venoso***

La incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron sólo la quimioterapia control. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones de tromboembolia venosa osciló del 2,8 % al 17,3 % entre los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 3,2 % al 15,6 % en los grupos control. S

e han notificado reacciones tromboembólicas venosas de grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8 % de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab en comparación con hasta un 4,9 % en pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico).

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en hasta el 15,6 % de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que han sufrido una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) se notificó ICC de grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 3,5 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, comparado con hasta un 0,9 % en los grupos control. En los pacientes del ensayo AVF3694g que recibieron antraciclinas de forma concomitante con bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos control y con bevacizumab fueron similares a las de otros ensayos en cáncer de mama metastásico: 2,9 % en el grupo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina + placebo. Además, en el ensayo AVF3694g las incidencias de ICC de cualquier grado fueron similares entre el grupo de antraciclina + bevacizumab (6,2 %) y el de antraciclina + placebo (6,0 %).

Tras el tratamiento clínico apropiado, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en CMm.

En la mayoría de los ensayos clínicos con bevacizumab, se excluyeron pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association); por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa en la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorrubicina superior a 300 mg/m<sup>2</sup>. Este ensayo clínico de fase III comparó

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

rituximab/ ciclofosfamida/ doxorubicina/ vincristina/ prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab.

Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente para el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/m<sup>2</sup> cuando se combine con bevacizumab.

### Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es frecuente (hasta el 5 % de los pacientes tratados con bevacizumab).

### Infecciones

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado infecciones de grado 3-5 en hasta el 24 % de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparados con hasta el 13 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y topotecán.

### Insuficiencia ovárica/fertilidad

En el ensayo NSABP C-08, de fase III de bevacizumab en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH  $\geq 30$  mUI/ml y un valor negativo de  $\beta$ -HCG para la prueba de embarazo. Se notificaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en un 2,6 % de las pacientes del grupo de mFOLFOX-6 en comparación con un 39 % del grupo de mFOLFOX-6 + bevacizumab. En un 86,2 % de estas mujeres evaluadas se recuperó la función ovárica tras la interrupción del tratamiento con bevacizumab. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

### Anomalías de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En los distintos ensayos clínicos, en pacientes tratados con bevacizumab, aparecieron anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2 % de diferencia en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón normalizada internacional (INR).

Los ensayos clínicos han demostrado que los aumentos transitorios de la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5–1,9 veces el nivel basal), tanto con como sin proteinuria, están asociados con el uso de bevacizumab. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en pacientes tratados con bevacizumab.

### **Poblaciones especiales:**

#### **Otras poblaciones especiales**

#### **Pacientes de edad avanzada**

En los ensayos clínicos aleatorizados, la edad >65 años estaba asociada con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs). Otras reacciones durante el tratamiento con bevacizumab que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad ≤65 años. En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado ≥3 fue dos veces más alta en pacientes >65 años que en el grupo más joven (<65 años). En un ensayo de pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente a platino, fueron también notificadas alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensitiva periférica, proteinuria e hipertensión y aparecieron con una tasa al menos un 5 % superior en el grupo de QT + BV para pacientes tratadas con bevacizumab ≥65 años en comparación con pacientes tratadas con bevacizumab <65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia, en los pacientes de edad avanzada (>65 años) tratados con bevacizumab en comparación con los pacientes ≤65 años tratados con bevacizumab.

#### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. En el estudio BO25041 de bevacizumab añadido a radioterapia (RT) postoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioma supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado recién diagnosticado, el perfil de seguridad fue comparable con el observado en otros tipos de tumores en adultos tratados con bevacizumab.

En el estudio BO20924 de bevacizumab con el tratamiento estándar del sarcoma metastásico de tejidos blandos, rhabdomyosarcoma y distinto de rhabdomyosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable con el observado en los adultos tratados con bevacizumab. Bevacizumab 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**

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Tabla 3. Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización**

| Sistema de clasificación de órganos (SOC) | 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)                                                                                                                                                                                                                                 |
| Trastornos del sistema inmunológico       | Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuencia no conocida) con las siguientes 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 <i>Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión</i> ) |
| Trastornos del sistema nervioso           | Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (ver también sección 4.4 e <i>Hipertensión</i> en la sección 4.8)<br>Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) (rara) (ver sección 4.4)                                                                                                                                                                                                               |

\*Si se especifica, la frecuencia se ha obtenido de los reportes de los ensayos clínicos.

|                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 la proteinuria ver la sección 4.4 y <i>Proteinuria</i> en la sección 4.8.                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos    | Perforación del tabique nasal (no conocida)<br>Hipertensión pulmonar (no conocida)<br>Disfonía (frecuente)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Trastornos gastrointestinales                          | Úlcera gastrointestinal (no conocida)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Trastornos hepatobiliares                              | Perforación de la vesícula biliar (no conocida)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Trastornos musculoesqueléticos y del 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 procedimientos dentales invasivos (ver también sección 4.4)<br>Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (ver sección 4.8. 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).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

### 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 sistema nacional de notificación o directamente a la compañía al correo [reportesfvc@exeltis.com](mailto:reportesfvc@exeltis.com)

Acta No. 19 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### **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 (AHMA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg diarios).

La AHMA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras la retirada de bevacizumab y maleato de sunitinib (ver Hipertensión, Proteinuria y Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior en el inserto).

##### **Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos**

Se ha observado un aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes que recibieron tratamientos basados en platino o taxanos en el CPNM o CMm.

##### **Radioterapia**

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

##### **Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de bevacizumab**

No se han realizado estudios de interacción. Para el tratamiento del CCRm los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR no se deben administrar en combinación con regímenes de quimioterapia que contengan bevacizumab. Los resultados de dos estudios aleatorizados de fase III, PACCE y CAIRO-2, en pacientes con CCRm, sugieren que el uso de anticuerpos monoclonales antiEGFR, panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocia a un descenso de la SLP y/o de la SG y con un incremento de la toxicidad, si se compara con bevacizumab más regímenes de quimioterapia solo.

**Vía de administración:** Intravenosa

**Dosificación y Grupo etario:**

Bevax 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 Bevax es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

#### Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

##### *Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino*

Bevax se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Bevax en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Bevax es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

##### *Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib*

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de Bevax y erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 Bevac cuando se utiliza en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Bevac 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 Bevac es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

#### Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario

##### *Tratamiento en primera línea:*

Bevac se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Bevac en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Bevac es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

##### Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino:

Bevac 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 Bevac en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Bevac es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

##### Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente a platino:

Bevac se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: topotecán, (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Bevac es de 10 mg/kg de peso corporal administrado como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas. Cuando Bevac se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1–5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Bevac es de 15

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

### Cáncer de cérvix

Bevax se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Bevax es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

### Poblaciones especiales:

#### Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes  $\geq 65$  años de edad.

#### Insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal

#### Insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

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.

### Forma de administración:

Bevax se administra por vía intravenosa.

La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones 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 el inserto

**Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento**

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver inserto. Las perfusiones de Bevax no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en el inserto.

Condición de venta: Uso institucional

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 01 de Agosto de 2021 y la información para prescribir Versión 01, Agosto 30 de 2021 allegados mediante Radicado No. 20211188786.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,0 del producto Bevax se considera que:

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

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

Siendo las 16:00 del día 19 de junio 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

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

---

**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

---

**KELLY JOHANA OSPINA VELASQUEZ**  
Miembro SEMNNIMB  
Sesión Virtual

---

**WILLIAM SAZA LONDOÑO**  
Miembro SEMNNIMB  
Sesión Virtual

---

**SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR**  
Director Técnico de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Presidente SEMNNIMB  
Sesión Virtual

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

---

**HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES**  
**Secretario SEMNNIMB**  
**Sesión Virtual**

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16