

Contenido	
ACTA No. 08 DE 2025 Tercera parte	2
ORDEN DEL DÍA	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM	2
3.1. MOLÉCULAS NUEVAS	3
3.1.1. Medicamentos de Síntesis	3
3.1.1.1 MONOFER® DERISOMALTOSA FÉRRICA 100 mg/mL	3
3.1.1.2 MEDI-MIBI® 500 mcg, KIT PARA PREPARACIÓN RADIOFARMACÉUTICA	11
3.1.2. Medicamentos Biológicos	23
3.1.2.1. EPKINLY™ 60mg/mL	23
3.1.2.2. EPKINLY™ 5mg/mL	27
3.1.2.3 NGENLA® 60 mg Solución para Inyección	31
3.1.2.4 NGENLA® 24 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN	43
3.1.2.5 OMVOH® 300mg/15mL	56
3.1.2.6 OMVOH® 100mg/mL	65
3.1.2.7. LUNSUMIO® MOSUNETUZUMAB 1 mg/mL	74
3.1.2.8 SPEVIGO®	77
3.1.2.9 UROMUNE 300 FTU/mL, SUSPENSIÓN PARA PULVERIZACIÓN SUBLINGUAL	84
3.1.2.10 RYBREVANT 50 mg/mL	85
3.1.2.11 EBGLYSS® LEBRIKIZUMAB 250 mg/2mL SOLUCIÓN INYECTABLE	89
3.1.2.12 JEMPERLI 500mg/10mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	95
3.1.2.13 ELFABRIO® PEGUNIGALSIDASA ALFA 2mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN	114
3.1.2.14 MYLOTARG® GEMTUZUMAB OZOGAMICINA 5 MG POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	125
3.1.2.15 KISUNLA®	146

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 08 DE 2025 Tercera parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 29, 30, 31 DE JULIO Y 01, 04, 05, 06 DE AGOSTO DE 2025

ORDEN DEL DÍA

1. **VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
2. **REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
3. **TEMAS A TRATAR**

- 3.1 **MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
- 3.1. **MOLÉCULAS NUEVAS**
- 3.1.1. **Medicamentos de síntesis**
- 3.1.2. **Medicamentos biológicos**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

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. Andrey Forero Espinosa
Dra. Ana María Riaño Sanchez
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:

Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

2

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de Síntesis

3.1.1.1 MONOFER® DERISOMALTOSA FÉRRICA 100 mg/mL

Expediente : 20251804
Radicado : 20231081250 / 20251064014
Fecha : 14/03/2025
Interesado : PHARMACOSMOS A/S

Composición: Cada mL contiene 100 mg de hierro (III) como derisomaltosa férrica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Monofer está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro en las siguientes condiciones:

- Cuando los preparados orales de hierro son ineficaces o no pueden utilizarse.
- Cuando exista la necesidad clínica de administrar hierro rápidamente.

El diagnóstico debe basarse en pruebas de laboratorio.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2025000365 emitido mediante Acta No. 11 de 2024 parte 1 numeral 3.1.1.1 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto, versión Basado en SmPC febrero 2025 allegados mediante radicado 20251064014
- IPP, fecha de revisión febrero 2025 allegados mediante radicado 20251064014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2025000365 emitido mediante Acta No. 11 de 2024 parte 1 numeral 3.1.1.1 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de inserto, versión Basado en SmPC febrero 2025 e IPP, fecha de revisión febrero 2025 allegados mediante Radicado 20251064014, para el medicamento Monofer®, principio activo derisomaltosa

3

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

férrica, en las indicaciones: *“Monofer está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro en las siguientes condiciones: - Cuando los preparados orales de hierro son ineficaces o no pueden utilizarse. - Cuando exista la necesidad clínica de administrar hierro rápidamente. El diagnóstico debe basarse en pruebas de laboratorio”.*

La Sala recomendó la inclusión de la información relacionada con sobredosis en el formato de presentación ASS-RSA-FM004, la cual fue acogida por el interesado.

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar la información farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 100 mg de hierro (III) como derisomaltosa férrica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Monofer está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro en las siguientes condiciones:

- Cuando los preparados orales de hierro son ineficaces o no pueden utilizarse.
- Cuando exista la necesidad clínica de administrar hierro rápidamente.

El diagnóstico debe basarse en pruebas de laboratorio.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad grave a Monofer o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección 6.1.
- Sobrecarga de hierro o alteraciones en la utilización del hierro (por ejemplo, hemocromatosis, hemosiderosis).

Precauciones y advertencias:

Los preparados de hierro administrados por vía parenteral pueden causar reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente mortales.

También se han notificado reacciones de hipersensibilidad después de dosis de complejos de hierro parenterales que anteriormente no presentaban problemas. El riesgo aumenta en pacientes con alergias conocidas, incluidas las alergias a medicamentos, hipersensibilidad grave previa a otros productos de hierro parenteral, e incluidos los pacientes con antecedentes de asma grave, eccema u otra alergia atópica.

También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenterales en pacientes con afecciones inmunitarias o inflamatorias (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide).

Monofer solo debe administrarse cuando se disponga inmediatamente de personal capacitado para evaluar y tratar las reacciones anafilácticas en un entorno en el que puedan garantizarse unas instalaciones de reanimación completas.

Cada paciente debe mantenerse en observación durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Monofer para detectar efectos adversos.

Si se producen reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente.

Se debe contar con instalaciones para la reanimación cardiopulmonar y equipos para el manejo de reacciones anafilácticas/anafilactoides agudas, lo que incluye contar con una solución inyectable de adrenalina 1:1000.

Se debe administrar tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticosteroides según proceda.

En pacientes con disfunción hepática, el hierro parenteral solo debe administrarse tras una cuidadosa evaluación de beneficios y riesgos. Debe evitarse la administración de hierro parenteral en pacientes con disfunción hepática (alanina aminotransferasa y/o aspartato aminotransferasa >3 veces el límite superior de la normalidad) en los que la sobrecarga de hierro sea un factor precipitante, en particular de porfiria cutánea tardía (PCT).

Se recomienda un seguimiento cuidadoso del estado del hierro para evitar la sobrecarga de hierro. El hierro parenteral se debe utilizar con precaución en caso de infección aguda o crónica. No se debe utilizar Monofer en pacientes con bacteriemia en curso. Pueden producirse episodios hipotensivos si la inyección intravenosa se administra demasiado rápido.

Cuando se administra Monofer, se debe tener cuidado de evitar extravasación venosa. Las fugas venosas de Monofer en el lugar de la inyección pueden provocar irritación de la piel y una mancha de color café potencialmente duradera en el lugar de la inyección. Si se produce una extravasación venosa, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Monofer.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados del uso de Monofer en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se requiere una cuidadosa evaluación de riesgos y beneficios antes de emplearlo durante el embarazo. Las decisiones sobre el tratamiento deben basarse en una evaluación positiva

de los beneficios comparados con los riesgos que tengan en la cuenta tanto a la madre como al feto.

Existen riesgos para la madre y el feto asociados a la anemia ferropénica no tratada en el embarazo, así como riesgos para el feto asociados a reacciones de hipersensibilidad materna. La anemia ferropénica que se produce en el primer trimestre del embarazo puede tratarse en muchos casos con hierro oral. Después de la administración de hierros parenterales, puede producirse bradicardia fetal. Suele ser transitoria y consecuencia de una reacción de hipersensibilidad en la madre.

Lactancia materna

Un estudio clínico demostró que aumentó el contenido de hierro en la leche, pero las concentraciones medias de hierro se mantuvieron dentro del intervalo normal en todas las muestras. No se prevén efectos negativos en los recién nacidos/bebés lactantes a las dosis terapéuticas de Monofer.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de Monofer en la fertilidad humana. La fertilidad no se vio afectada tras el tratamiento con Monofer en estudios con animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

La tabla presenta las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas durante el tratamiento con Monofer en ensayos clínicos y en la experiencia en el mercado.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad aguda grave con los preparados parenterales de hierro. Suelen producirse en los primeros minutos después de la administración y generalmente se caracterizan por la aparición repentina de dificultad respiratoria y/o colapso cardiovascular; se han notificado casos mortales.

También pueden producirse otras manifestaciones menos graves de hipersensibilidad inmediata, como urticaria y prurito.

En el embarazo, puede producirse bradicardia fetal asociada con los preparados parenterales de hierro. Puede ocurrir una reacción de *Fishbane* caracterizada por enrojecimiento del rostro, dolor agudo de pecho y/o espalda y opresión a veces con disnea asociada al tratamiento con hierro intravenoso (de frecuencia poco común). Esto puede ser similar a los primeros síntomas de una reacción anafilactoide/anafiláctica. Se debe interrumpir la infusión y evaluar los signos vitales del paciente. Estos síntomas desaparecen poco después de interrumpir la administración de hierro. Normalmente, no reaparecen si se reinicia la administración a una velocidad de infusión inferior.

También se han notificado manchas cutáneas distales posteriores a la comercialización tras la administración de hierro por vía intravenosa.

Grupos sistémicos	Común (≥1/100 a <1/10)	Poco común (≥1/1000 a <1/100)	Poco frecuentes (≥1/10000 a <1/1000)	No se conoce
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad, incluidas reacciones graves	Reacciones anafilactoides /anafilácticas	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, parestesia, disgeusia, visión borrosa, pérdida de conciencia, mareos, fatiga	Disfonia, convulsiones, temblor, alteración del estado mental	
Trastornos cardiacos		Taquicardia	Arritmia	
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor torácico, disnea, broncoespasmo		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal, vómitos, dispepsia, estreñimiento, diarrea		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Prurito, urticaria, rubefacción, sudoración, dermatitis	Angioedema	Decoloración distal de la piel
Metabolismo y trastornos nutricionales		Hipofosfatemia		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, mialgia, artralgia, espasmos musculares		

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Reacciones en el lugar de la inyección*	Pirexia, escalofríos, infección, reacción flebitica local, exfoliación cutánea	Malestar, enfermedad gripal**	
Investigaciones		Aumento de las enzimas hepáticas		

* Incluye los siguientes términos preferidos, es decir, eritema en el punto de inyección, -inflamación, -quemadura, -dolor, -hematomas, -manchas, -extravasación, -irritación, -reacción.
** Enfermedad similar a la gripe cuyo inicio puede variar de unas horas a varios días.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones retardadas también pueden producirse con los preparados parenterales de hierro y pueden ser graves. Se caracterizan por artralgias, mialgias y a veces fiebre. La aparición varía desde varias horas hasta cuatro días después de la administración. Los síntomas suelen durar de dos a cuatro días y se resuelven espontáneamente o tras el uso de analgésicos simples.

Sobredosis

La *derisomaltosa férrica* de *Monofer* tiene una toxicidad baja. El preparado se tolera bien y presenta un riesgo mínimo de sobredosificación accidental.

Un tratamiento excesivo con hierro parenteral puede conducir a un almacenamiento excesivo de hierro y, posiblemente, a una hemosiderosis o hemocromatosis iatrogénicas. La vigilancia de los parámetros del hierro, como la ferritina sérica, puede ayudar a reconocer la acumulación de hierro.

Interacciones:

Como ocurre con todos los preparados de hierro parenteral, la absorción del hierro oral disminuye cuando se administra simultáneamente.

Se ha informado que grandes dosis de hierro parenteral (5 ml o más) dan un color café al suero de una muestra de sangre extraída cuatro horas después de la administración. El hierro parenteral puede causar valores falsamente elevados de bilirrubina sérica y valores falsamente disminuidos de calcio sérico.

Poblaciones Especiales:

Niños y adolescentes: No se recomienda el uso de *Monofer* en niños y adolescentes.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Vigile cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de *Monofer*.

El medicamento *Monofer* solo debe administrarse cuando se disponga inmediatamente de personal capacitado para evaluar y tratar las reacciones anafilácticas, en un entorno en el que puedan garantizarse unas instalaciones de reanimación completas. El paciente deberá mantenerse en observación durante al menos 30 minutos después de cada inyección de *Monofer* para detectar si tiene efectos adversos.

Cada administración de hierro por vía intravenosa conlleva un riesgo de reacción de hipersensibilidad. Así pues, para minimizar el riesgo la cantidad de administraciones únicas de hierro intravenoso debe ser la mínima.

Posología

La posología de Monofer sigue un enfoque escalonado: [1] determinación de la necesidad individual de hierro y [2] cálculo y administración de la(s) dosis de hierro. Los pasos pueden repetirse después de [3] las evaluaciones tras la reposición de hierro.

Paso 1: Determinación de las necesidades de hierro:

La necesidad de hierro puede determinarse utilizando la tabla simplificada (i) o la fórmula de Ganzoni, a continuación (ii). La necesidad de hierro se expresa en mg de hierro elemental.

i. **Tabla simplificada:**

Tabla 1. Tabla simplificada

Hb (g/dl)	Hb (mmol/l)	Pacientes con peso corporal <50 kg	Pacientes con peso corporal de 50 kg a	Pacientes con peso corporal ≥70 kg
≥10	≥6,2	500 mg	1000 mg	1500 mg
<10	<6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg

ii. **Fórmula de Ganzoni:**

Tabla 2. Fórmula de Ganzoni

Necesidad de hierro = peso corporal(A) x (Hb(D) objetivo- Hb real)(B) x 2,4 + hierro para reservas de hierro(D)				
[mg de hierro]	[kg]	[g/dl]		[mg de hierro]

(A) Se recomienda utilizar el peso corporal ideal del paciente para pacientes obesos o el peso previo al embarazo para mujeres embarazadas. Para todos los demás pacientes, emplee el peso corporal real. El peso corporal ideal puede calcularse de varias maneras, por ejemplo, calculando el peso a un IMC de 25, es decir, peso corporal ideal = 25 * (altura en m)²

(B) Para convertir Hb [mM] en Hb [g/dl] hay que multiplicar Hb [mM] por el factor 1,61145 (C) Para una persona con un peso corporal superior a 35 kg, las reservas de hierro son de 500 mg o más. Las reservas de hierro de 500 mg están en el límite inferior normal para las mujeres de constitución pequeña. Algunas guías sugieren emplear de 10 a 15 mg de hierro/kg de peso corporal.

(D) La Hb objetivo predeterminada es de 15 g/dl en la fórmula de Ganzoni. En casos especiales, como el embarazo, considere usar una hemoglobina objetivo inferior.

iii. **Necesidad de hierro fija:**

Con el "Paso 3: Evaluaciones tras la reposición de hierro". Para calcular las necesidades de hierro de los pacientes con un peso inferior a 50 kg, utilice la tabla simplificada o la fórmula de Ganzoni.

Paso 2: Cálculo y administración de la(s) dosis máxima(s) individual(es) de hierro: Basándose en la necesidad de hierro determinada anteriormente, se deberá(n) administrar la(s) dosis adecuada(s) de Monofer tomando en consideración lo siguiente: La dosis total por semana no debe ser superior a 20 mg de hierro/kg de peso corporal. La infusión única de Monofer no debe ser superior a 20 mg de hierro/kg de peso corporal. La inyección única en bolo de Monofer no debe ser superior a 500 mg de hierro.

Paso 3: Evaluaciones tras la reposición de hierro:

La reevaluación, que incluya exámenes de sangre, debe ser realizada por un médico clínico basándose en el estado de cada paciente. Para evaluar el efecto del tratamiento con hierro intravenoso, el nivel de Hb no debe reevaluarse antes de las 4 semanas posteriores a la última administración de Monofer, para permitir suficiente tiempo para la eritropoyesis y la utilización del hierro. Si el paciente necesita más reposición de hierro, se debe volver a calcular la necesidad de hierro.

Niños y adolescentes:

No se recomienda el uso de Monofer en niños y adolescentes < 18 años debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Método de administración:

Monofer debe administrarse por vía intravenosa, ya sea en inyección o en perfusión. No se debe administrar Monofer simultáneamente con preparados orales de hierro, pues la absorción del hierro oral podría disminuir.

Inyección intravenosa en bolo: Monofer puede administrarse como inyección intravenosa en bolo de hasta 500 mg hasta tres veces por semana a una velocidad de administración de hasta 250 mg de hierro/minuto. Se puede administrar sin diluir o diluido en un máximo de 20 ml de cloruro sódico estéril al 0,9 %.

Tabla 3: Velocidades de administración para inyección intravenosa en bolo

Volumen de Monofer	Dosis de hierro equivalente	Velocidad de administración / Tiempo mínimo de administración	Frecuencia
≤5 ml	≤500 mg	250 mg de hierro/minuto	1-3 veces por semana

Infusión intravenosa: La cantidad de hierro necesaria se puede administrar en una única infusión de Monofer de hasta 20 mg de hierro/kg de peso corporal o como infusiones semanales hasta que se haya administrado la cantidad total de hierro necesaria. Si la cantidad de hierro necesaria excede los 20 mg de hierro/kg de peso corporal, la dosis se debe dividir en dos administraciones con un intervalo de al menos una semana. Siempre que sea posible, se recomienda dar 20 mg de hierro/kg de peso corporal en la primera administración. Dependiendo del criterio clínico, la segunda administración podría esperar a los exámenes de laboratorio de seguimiento.

Cuadro 4: Tasas de administración para infusión intravenosa

Dosis de hierro	Tiempo mínimo de administración
≤1000 mg	Más de 15 minutos
>1000 mg	30 minutos o más

Monofer debería infundirse sin diluir o diluido en cloruro sódico estéril al 0,9 %. Por razones de estabilidad, Monofer no debería diluirse a concentraciones inferiores a 1 mg de hierro/ml (sin incluir el volumen de la solución de derisomaltosa férrica) y nunca debe diluirse en más de 500 ml.

Inyección en dializador: Monofer se puede administrar durante una sesión de hemodiálisis directamente en la línea venosa del dializador siguiendo los mismos procedimientos descritos para la inyección intravenosa en bolo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.2.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
B03AC	DERISOMALTOSA FÉRRICA EQUIVALENTE A HIERRO (III)	SOLUCIÓN INYECTABLE	100 mg / mL

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión Basado en SmPC febrero 2025 y la información para prescribir de fecha de revisión febrero 2025 allegados mediante Radicado 20251064014.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con el producto Monofer 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.

3.1.1.2 | MEDI-MIBI® 500 mcg, KIT PARA PREPARACIÓN RADIOFARMACÉUTICA

Expediente : 20255780
Radicado : 20231141282 / 20241266089 / 20241232649
Fecha : 10/09/2024
Interesado : MEDI-RADIOPHARMA Ltd.

Comentado [GP1]: Por favor revisar este tramite es de SEM, debio agendarlo Liseth. Confirmar

Composición:

0.5 mg Tetrafluoroborato de [Tetrakis (2-metoxi-2-metilpropil-1 isocianuro) cobre(I)] por vial.
El radionúclido no forma parte del kit.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Este medicamento es sólo para uso diagnóstico: Está indicado en adultos. Para la población pediátrica, ver sección de contraindicaciones.

La solución de tecnecio (99mTc) sestamibi obtenida, tras el radiomarcaje con solución de pertecnetato (99mTc) de sodio, está indicada para:

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024011828 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral 3.1.1.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20241232649

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado respuesta al Auto No. 2024011828 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral 3.1.1.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario e información para prescribir allegada mediante Radicado No. 20241232649 para el producto de la referencia.

Los requerimientos estuvieron relacionados con la inclusión en el formato de presentación ASS-RSA-FM004 de textos relacionados con interacciones, sobredosis, ajustes en la información relacionada con lactancia; así como el ajuste en la IPP e inserto de indicaciones y composición en español. El interesado realizó los ajustes en los textos indicados.

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

Composición:

0.5 mg Tetrafluoroborato de [Tetrakis (2-metoxi-2-metilpropil-1 isocianuro) cobre(I)] por vial.

El radionúclido no forma parte del kit.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones terapéuticas:

Este medicamento es sólo para uso diagnóstico:

La solución de tecnecio (99mTc) sestamibi obtenida, tras el radiomarcage con solución de pertecnecato (99mTc) de sodio, está indicada para:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

En los estudios de gammagrafía miocárdica bajo condiciones de estrés, se deben considerar las contraindicaciones generales asociadas a la inducción de estrés ergométrico o farmacológico.

Precauciones y advertencias:

Posibilidad de reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas

En caso de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, se debe interrumpir inmediatamente la administración del medicamento e iniciar el tratamiento intravenoso, si es necesario. Para permitir una actuación inmediata en caso de

emergencia, se deben disponer inmediatamente de los medicamentos y equipos necesarios, como el tubo endotraqueal y el respirador.

Justificación individual del beneficio/riesgo

Para cada paciente, la exposición a la radiación debe justificarse por el beneficio probable. La actividad administrada debe ser en todos los casos la mínima que sea razonablemente posible para obtener la información diagnóstica requerida.

Preparación del paciente

El paciente debe estar bien hidratado antes del inicio del examen y se le debe recomendar que orine con la mayor frecuencia posible durante las primeras horas posteriores al examen para reducir la radiación.

Imágenes cardíacas

Si es posible, los pacientes deben ayunar durante al menos cuatro horas antes del estudio. Se recomienda que los pacientes ingieran una comida ligera y rica en grasas o beban uno o dos vasos de leche después de cada inyección, antes de la toma de imágenes. Esto promoverá una rápida depuración hepatobiliar del tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi, lo que dará como resultado una menor actividad hepática en la imagen.

Interpretación de imágenes de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi

Interpretación de la gammagrafía

Es posible que no todas las lesiones mamarias de menos de 1 cm de diámetro se detecten con la gammagrafía mamaria, ya que la sensibilidad del tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi para la detección de estas lesiones es baja. Un examen negativo no excluye el cáncer de mama, especialmente en una lesión tan pequeña.

Después del procedimiento

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

Advertencias específicas

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

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

Dependiendo del momento en el que se administre la inyección, el contenido de sodio administrado al paciente puede ser en algunos casos superior a 1 mmol (23,8 mg en el caso de que el volumen de etiquetado sea de 5 ml). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dieta baja en sodio.

Para precauciones con respecto al riesgo ambiental, consulte la sección “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones
Advertencias generales

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados únicamente por personas autorizadas en los entornos clínicos designados.

Su recepción, almacenamiento, uso, transferencia y eliminación están sujetos a las reglamentaciones y/o licencias correspondientes del organismo oficial competente.

Los radiofármacos deben prepararse de manera que satisfagan tanto los requisitos de seguridad radiológica como los de calidad farmacéutica.

Deben adoptarse las precauciones asépticas adecuadas.

El contenido del vial está destinado únicamente para su uso en la preparación de tecnecio (99mTc) sestamibi y no debe administrarse directamente al paciente sin someterse primero al procedimiento preparatorio.

Para consultar las instrucciones sobre la preparación improvisada del medicamento antes de su administración, ver sección “Instrucciones para la preparación de radiofármacos”.

Si en cualquier momento de la preparación de este producto se ve comprometida la integridad de este vial, no debe utilizarse.

Los procedimientos de administración deben realizarse de forma que se minimice el riesgo de contaminación del medicamento y de irradiación de los operadores. Es obligatorio disponer de protección adecuada.

El contenido del kit antes de la preparación extemporánea no es radiactivo. Sin embargo, después de agregar pertechnetato de sodio (99mTc), se debe mantener una protección adecuada de la preparación final.

La administración de radiofármacos genera riesgos para otras personas debido a la radiación externa o a la contaminación por derrame de orina, vómitos o cualquier otro fluido biológico. Por lo tanto, deben adoptarse precauciones de protección radiológica de acuerdo con las reglamentaciones nacionales.

Reacciones adversas:

La siguiente tabla presenta cómo se reflejan las frecuencias en esta sección:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)
Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muy raro ($< 1/10.000$)
No se sabe (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico

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

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

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: dolor de cabeza. **Raros:** convulsiones (poco después de la administración), síncope.

Trastornos cardíacos

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

Raras: Arritmia.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Náuseas.

Raros: Dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: reacciones locales en el lugar de la inyección, hipoestesia y parestesia, rubor.

Frecuencia no conocida: Eritema multiforme.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente: Inmediatamente después de la inyección, puede observarse un sabor metálico o amargo, en parte combinado con sequedad de boca y una alteración del sentido del olfato.

Raros: Fiebre, fatiga, mareos, dolor transitorio similar a la artritis, dispepsia.

Otros trastornos

La exposición a la radiación ionizante está relacionada con la inducción de cáncer y con el potencial desarrollo de defectos hereditarios.

Como la dosis efectiva es de 16,4 mSv cuando se administra la actividad máxima recomendada de 2000 MBq (500 en reposo y 1500 MBq en condiciones de estrés) para un protocolo de 1 día, se espera que estas reacciones adversas ocurran con una probabilidad baja.

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 el sistema nacional de notificación.

Sobredosis

En caso de administración de una sobredosis de radiación con tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi, se debe reducir la dosis absorbida por el paciente, siempre que sea posible, aumentando la eliminación del radionúclido del cuerpo mediante la micción y la defecación frecuentes. Puede resultar útil estimar la dosis efectiva que se aplicó.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los medicamentos que afectan a la función miocárdica y/o al flujo sanguíneo pueden dar lugar a resultados negativos falsos en el diagnóstico de la enfermedad arterial coronaria. En particular, los betabloqueantes y los antagonistas del calcio reducen el consumo de oxígeno y, por tanto, también afectan a la perfusión, y los betabloqueantes inhiben el aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial en situaciones de estrés. Por este motivo, al interpretar los resultados del examen gammagráfico se debe tener en cuenta la medicación concomitante. Se deben seguir las recomendaciones de las directrices aplicables sobre pruebas de esfuerzo ergométricas o farmacológicas.

Inhibidores de la bomba de protones

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

Productos con yodo

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Cuando se pretende administrar radiofármacos a una mujer en edad fértil, es importante determinar si está embarazada. Se debe suponer que toda mujer que no haya tenido el periodo está embarazada hasta que se demuestre lo contrario. Si hay dudas sobre su posible embarazo (si la mujer no ha tenido el periodo, si el periodo es muy irregular, etc.), se deben ofrecer a la paciente técnicas alternativas que no utilicen radiación ionizante (si las hay).

Embarazo

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

Lactancia materna

Antes de administrar radiofármacos a una madre que está amamantando, se debe considerar la posibilidad de retrasar la administración del radionúclido hasta que la madre haya dejado de amamantar, y cuál es la elección más adecuada de radiofármacos, teniendo en cuenta la secreción de actividad en la leche materna. Si se considera necesaria la administración, se debe interrumpir la lactancia materna durante 24 horas y descartar los alimentos extraídos.

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

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Poblaciones Especiales:

Insuficiencia renal o hepática

Es necesario considerar cuidadosamente la relación beneficio-riesgo en estos pacientes, ya que es posible una mayor exposición a la radiación

Población pediátrica

Para información sobre el uso en población pediátrica, ver sección contraindicaciones.

Es necesario considerar cuidadosamente la indicación ya que la dosis efectiva por MBq es mayor que en adultos.

Vía de administración: Vía intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y población de edad avanzada

La posología puede variar según las características de la gammacámara y las modalidades de reconstrucción. La inyección de actividades superiores a los niveles de referencia diagnóstica (DRL) locales debe estar justificada.

El rango de actividad recomendado para la administración intravenosa a un paciente adulto de peso promedio (70 kg) es:

Diagnóstico de la perfusión coronaria reducida y del infarto de miocardio

400 – 900 MBq

El rango de actividad recomendado para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica según las directrices de procedimiento europeas es

- Protocolo de dos días: 600–900 MBq/estudio
- Protocolo de un día: 400–500 MBq para la primera inyección, tres veces más para la segunda inyección.

No se debe administrar más de un total de 2000 MBq para un protocolo de un día y 1800 MBq para un protocolo de dos días. Para un protocolo de un día, las dos inyecciones (de estrés y de descanso) deben administrarse con al menos dos horas de diferencia, pero pueden realizarse en cualquier orden. Después de la inyección de estrés, se debe alentar el ejercicio durante un minuto adicional (si es posible).

Para el diagnóstico del infarto de miocardio suele ser suficiente una inyección en reposo.

Para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica se requieren dos inyecciones (de estrés y de reposo) para diferenciar entre una captación miocárdica reducida transitoria y una persistente.

Evaluación de la función ventricular global

600-800 MBq inyectados en bolo.

Gammagrafía mamográfica

700 - 1000 MBq inyectados en bolo generalmente en el brazo opuesto a la lesión.

Localización del tejido paratiroideo hiperfuncionante

Se inyectan en bolo entre 200 y 700 MBq. La actividad típica es de entre 500 y 700 MBq.

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

La inyección de actividades superiores a los DRL (niveles de referencia diagnósticos) locales debe estar justificada.

Insuficiencia renal

Es necesario considerar cuidadosamente la actividad que se va a administrar, ya que en estos pacientes es posible una mayor exposición a la radiación.

Insuficiencia hepática

En general, la selección de la actividad para pacientes con una función hepática disminuida debe ser cautelosa, comenzando generalmente con el extremo inferior del rango de dosificación.

Población pediátrica

El uso en niños y adolescentes debe considerarse cuidadosamente, en función de las necesidades clínicas y evaluando la relación riesgo/beneficio en este grupo de pacientes. Las actividades que se administrarán a niños y adolescentes pueden calcularse de acuerdo con las recomendaciones de la tarjeta de dosificación pediátrica de la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM); la actividad administrada a niños y adolescentes puede calcularse mediante multiplicando una actividad de referencia (para fines de cálculo) por los múltiplos dependientes del peso que figuran en la siguiente tabla.

$A[\text{MBq}]_{\text{Administrado}} = \text{Actividad basal} \times \text{Múltiple}$

La actividad basal es de 63 MBq como agente detector de cáncer. Para la obtención de imágenes cardíacas, las actividades basales mínima y máxima son 42 y 63 MBq, respectivamente, para el protocolo de exploración cardíaca de dos días, tanto en reposo como en estrés. Para el protocolo de obtención de imágenes cardíacas de un día, la actividad basal es de 28 MBq en reposo y 84 MBq en estrés. La actividad mínima para cualquier estudio de imágenes es de 80 MBq.

Peso [kg]	Peso Múltiple [kg] 22	Peso Múltiple [kg] 42	Múltiple
3.4	1	5,29	9,14
	1,14	24	5,71
	1,71	26	6,14
6.8	2,14	28	6,43
10	2,71	30	6,86
12	3,14	32	7,29
14	3,57	34	7,72
16	4,00	36	8,00
18	4,43	38	8,43
20	4,86	40	8,86

Forma de administración: Vía intravenosa.

Debido al posible daño tisular, se debe evitar estrictamente la inyección extravasal de este producto radiactivo.

Para uso multidosis.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento

Este medicamento debe reconstituirse antes de su administración al paciente. Para consultar las instrucciones sobre la reconstitución y el control de la pureza radioquímica del medicamento antes de su administración.

Para la preparación del paciente, ver Advertencias y precauciones especiales de empleo

Adquisición de imágenes

Imágenes cardíacas

Las imágenes deben comenzar aproximadamente 30 a 60 minutos después de la inyección para permitir la depuración hepato-biliar.

Puede ser necesario un retraso más prolongado para las imágenes en reposo y en situaciones de estrés con vasodilatadores solos debido al riesgo de una mayor actividad del tecnecio (99mTc) subdiafragmático. No hay evidencia de cambios significativos en la concentración o redistribución del trazador miocárdico, por lo tanto, es posible obtener imágenes hasta 6 horas después de la inyección. La prueba puede realizarse en un protocolo de uno o dos días.

Preferiblemente se debe realizar una tomografía computarizada (SPECT) con o sin sincronización con ECG.

La gammagrafía mamaria

se inicia de manera óptima entre 5 y 10 minutos después de la inyección, con la paciente en posición prona y la mama colgando libremente.

El producto se administra en una vena del brazo contralateral a la mama donde se sospecha la anomalía. Si la enfermedad es bilateral, lo ideal es administrar la inyección en una vena dorsal del pie.

Cámara gamma convencional

A continuación, se debe repositionar a la paciente de manera que la mama contralateral quede colgando y se debe obtener una imagen lateral de la misma.

A continuación, se puede obtener una imagen en decúbito supino anterior con los brazos de la paciente detrás de la cabeza.

Detector dedicado a la obtención de imágenes mamarias

En caso de utilizar un detector dedicado a la obtención de imágenes mamarias, se debe seguir un protocolo específico de la máquina para obtener el mejor rendimiento de obtención de imágenes posible.

Imágenes de paratiroides

La adquisición de imágenes de paratiroides depende del protocolo elegido. Los estudios más utilizados son la técnica de sustracción y/o la técnica de doble fase, que pueden realizarse de forma conjunta.

Para la técnica de sustracción se puede utilizar yoduro de sodio (123I) o pertecnetato de sodio (99mTc) para obtener imágenes de la glándula tiroideas, ya que estos radiofármacos quedan atrapados en el tejido tiroideo funcional.

Esta imagen se sustrae de la imagen de tecnecio (99mTc) sestamibi y el tejido paratiroideo hiperfuncionante patológico permanece visible después de la sustracción. Cuando se utiliza yoduro de sodio (123I), se administran de 10 a 20 MBq por vía oral. Cuatro horas después de la administración, se pueden obtener imágenes del cuello y el tórax. Después de la adquisición de la imagen de yoduro de sodio (123I), se inyectan de 200 a 700 MBq de tecnecio (99mTc) sestamibi y las imágenes se adquieren 10 minutos después de la inyección en adquisición doble "con 2 picos de energía gamma (140 keV para tecnecio (99mTc) y 159 keV para yodo (123I)". Cuando se utiliza pertecnetato de sodio (99mTc), se administran 40-

Se inyectan 150 MBq y se adquieren imágenes de cuello y tórax 30 minutos después. Luego se inyectan entre 200 y 700 MBq de tecnecio (99mTc) sestamibi y se adquiere una segunda imagen 10 minutos después.

Para la técnica de doble fase se inyectan de 400 a 700 MBq de tecnecio (99mTc) sestamibi y la primera imagen de cuello y mediastino se obtiene 10 minutos después. Después de un período de lavado de 1 a 2 horas, se realizan nuevamente imágenes de cuello y mediastino.

Las imágenes planares pueden complementarse con SPECT precoz y tardío o SPECT/CT.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 1.2.0.0.N20

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
V09GA01	TETRAFLUOROBORATO DE [TETRAQUIS (1ISOCIANURO2METOXI2METILPROPI L) COBRE(I)]	POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE	0.5 mg

Finalmente, la Sala recomienda que la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima "ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA".

3.1.2. Medicamentos Biológicos

3.1.2.1. EPKINLY™ 60mg/mL

Expediente : 20250453
Radicado : 20231063987/ 20241202275/ 20241281961/ 20251031250 / 20251178912
Fecha : 09/08/2024
Interesado : ABBVIE S.A.S.

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 60 mg de epcoritamab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Epcoritamab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, en sus siglas en inglés) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024008819 emitido mediante Acta No. 09 de 2024 numeral 3.1.2.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS Versión 05 allegados mediante radicado 20251178912
- IPP versión CCDS Versión 05 allegados mediante radicado 20251178912

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231063987 / 20241202275 / 20241281961 / 20251031250 / 20251178912 el interesado da respuesta al concepto del Acta No. 09 de 2024 numeral 3.1.2.1. SEMNNIMB *para el principio activo epcoritamab en presentación 60 mg/mL solución inyectable (Epkiny™) en la indicación epcoritamab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico”.*

Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión CCDS Versión 05 allegados mediante Radicado 20251178912. También solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002.

En la respuesta se solicita se apruebe el registro sanitario del producto EPKINLY 48mg/0.8mL para las siguientes indicaciones:

- Epcoritamab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, en sus siglas en inglés) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.
- Epcoritamab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (FL, en sus siglas en inglés) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

En relación a la respuesta Auto:

PREGUNTA 1. La Sala considera que la evidencia presentada es insuficiente, por cuanto los estudios clínicos presentados tienen alto riesgo de sesgo, bajo poder estadístico y corto tiempo de seguimiento, lo que hace incierto el balance beneficio/riesgo. Por tanto, recomienda requerir al interesado para que presente los resultados a más largo plazo de los estudios en curso, estudios fase 3 con comparador y datos de seguridad.

El interesado comenta que el estudio GCT3013-01 (parte de expansión) que se presenta como soporte de la indicación propuesta, se evaluaron 3 cohortes de pacientes con subtipos de linfomas no Hodgkin (NHL):

1. aNHL (sujetos con DLBCL),
2. iNHL (sujetos con linfoma folicular (FL))
3. MCL (sujetos con linfoma de células del manto - MCL)

Como respuesta al auto el interesado presenta información actualizada para los dos estudios clínicos fase 1 y 2 presentados en la solicitud inicial: NCT03625037 (GCT3013-01) y NCT04542824 (GCT3013-04).

En el estudio NCT03625037 (GCT3013-01), a partir de la fecha de corte de los datos del 21 de abril de 2023, un total de 219 sujetos fueron examinados y 157 sujetos recibieron al menos una dosis de epcoritamab en la cohorte de expansión del LNHa. Estos 157 sujetos incluyeron 139 sujetos con DLBCL (69.8% de novo; 28.8% transformado; 1.4 % desconocido) y 18 sujetos con otros subtipos de LBCL (incluyendo 9 sujetos con HGBCL, 5 sujetos con LF grado 3B y 4 sujetos con PMBCL).

De los 157 sujetos tratados con LBCL, 27 (17.2 %) sujetos continuaban el tratamiento con epcoritamab y 130 (82.8%) sujetos interrumpieron el tratamiento al corte. Las razones principales más frecuentes para la interrupción del tratamiento fueron la progresión de la enfermedad (89 [56.7%] sujetos), los EA (23 [14.6%] sujetos) y la decisión de proceder con el trasplante (7 [4.5%] sujetos).

Los resultados presentados se basan principalmente en la evaluación de Comité de Revisión Independiente CRI, utilizando los criterios de Lugano. Para los sujetos con LBCL (n = 157), la TRG (RC + respuesta parcial [RP]) fue del 63.1% (IC del 95%: 55.0 - 70.6) y la tasa de RC fue del 40.1% (IC del 95%: 32.4 - 48.2).

- Después de una mediana de seguimiento de 20.8 meses (IC del 95%: 20.4 - 21.1), la mediana de DR para los sujetos que habían alcanzado RP o RC fue de 17.3 meses (IC del 95%: 9.7 - 26.5), la mediana de DR para los sujetos que habían alcanzado RC fue de 26.5 meses (IC del 95%: 21.7, no alcanzada [NA]), y la mediana de DOCR fue de 25.1 meses (IC del 95%: 20.8, NA). El porcentaje estimado de sujetos que permanecieron en respuesta a

los 12 meses fue del 58.1% (todos los respondedores) y del 85.7% (respondedores completos).

Para los Sujetos con DLBCL (n = 139) la TRG (RC + RP) fue 61.9% (IC del 95%: 53.3 - 70.0) y la tasa de RC fue 40.3% (IC del 95%: 32.1 - 48.9).

• Después de una mediana de seguimiento de 20.9 meses (IC del 95%: 20.6 - 21.7), la mediana de DR para los sujetos que habían alcanzado RP o RC fue de 17.3 meses (IC del 95%: 9.7 - 26.5), la mediana de DR para los sujetos que habían alcanzado RC fue de 26.5 meses (IC del 95%: 21.7, NA), y la mediana de DOCR fue de 25.1 meses (IC del 95%: 20.8, NA). El porcentaje estimado de sujetos que permanecieron en respuesta a los 12 meses fue del 58.6% (todos los respondedores) y del 84.4% (respondedores completos).

Seguridad

Se notificaron eventos adversos durante el tratamiento (EAET) (de cualquier grado) en 156 (99.4%) sujetos con LBCL. Los EAET más frecuentes por término preferido (TP; $\geq 20\%$) fueron síndrome de liberación de citoquinas (SLC) (80 [51.0 %] sujetos), pirexia (no atribuida a SLC; 39 [24.8%] sujetos), fatiga (38 [24.2%] sujetos), neutropenia (37 [23.6%] sujetos), náuseas (34 [21.7%] sujetos), anemia (33 [21.0%] sujetos) y diarrea (33 [21.0%] sujetos).

Con relación al estudio de respaldo NCT04542824 (GCT3013-04)

El estudio involucró una población que tenía un número medio de líneas previas de tratamiento anti-linfoma de 3.0 (rango: 2, 8), habiendo recibido 30.6% ≥ 4 líneas previas de tratamiento (LOT). Se presentan datos para una mediana de seguimiento a 22.1 meses frente a 8.4 meses del dossier inicial. Con base en la evaluación del IRC utilizando criterios de Lugano, con una cohorte de expansión de DLBCL (N= 36) la ORR fue de 55.6%, y la tasa CR fue de 47.2%. La mediana OS fue de 14.9 meses (IC 95%: 8.4, NR), el porcentaje estimado de sujetos que permanecieron vivos a los 12 y 18 meses fue de 61.1% y 44.4%, respectivamente.

Por otro lado, el interesado mediante alcance con Radicado 20251178912 solicita que como parte de la evaluación farmacológica de la molécula se evalué la indicación:está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (FL, en sus siglas en inglés) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. Para el trámite se incluye información del estudio NCT05409066 (M20-638, Fase 3) y se analizan principalmente los datos de seguridad y eficacia del estudio NCT03625037 (GTC3013-02, Fase 1b/2), que para los individuos con otros subtipos de LBCL se resumen en:

Eficacia: Los resultados globales para la cohorte de 18 sujetos que tenían otros subtipos de LBCL (es decir, HGBCL, LF grado 3B y PMBCL) fueron similares a los de las cohortes LBCL y DLBCL.

Entre los 30 sujetos con HGBCL mediante FISH (n = 12) + otros subtipos de LBCL (n = 18), la TRG fue del 63.3% (IC del 95%: 43.9 - 80.1) y la tasa de RC fue del 40.0% (IC del 95%: 22.7 - 59.4).

En cuanto a seguridad, los sujetos con otros subtipos de LBCL (n = 18): Se notificaron EAET (todos los grados) en 100% sujetos; los EAET notificados con más frecuencia fueron SLC (11 [61.1%] sujetos), pirexia (no atribuida a SLC; 4 [22.2%] sujetos) y cefalea (4 [22.2%] sujetos).

sujetos). Doce sujetos (66.7%) presentaron EAET de grado 3 o 4; solo se notificaron los TP de neutropenia (n = 2) y disminución del recuento de neutrófilos (n = 3) en más de 1 sujeto. Se notificaron EAET graves en 10 (55.6%) sujetos; se notificó el TP de SLC (n = 6) en más de 1 sujeto. Se notificó un EAET que condujo a la suspensión del tratamiento en 1 (5.6%) sujeto debido a un EAET de neumonía por COVID-19. No se produjeron EAET mortales en estos sujetos.

Se presentan los datos del primer análisis interino del estudio global NCT05409066 (M20-638), “Estudio abierto de fase 3 para evaluar la seguridad y la eficacia del epcoritamab en combinación con rituximab y lenalidomida (R2) en comparación con el R2 en sujetos con linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento (EPCORE™ FL-1)”. Los pacientes se podían incluir después de al menos un régimen previo contra el linfoma que contuviera un anticuerpo monoclonal anti-CD20 en combinación con quimioterapia.

A la fecha de corte provisional (10 de enero de 2025), se tenían 549 pacientes >18 años inscritos. Se presentan los resultados del primer análisis interino, para los desenlaces primarios de eficacia (Mejor Respuesta Global (BOR) de respuesta completa (CR) o respuesta parcial (PR)) y los desenlaces secundarios (Duración de la Respuesta (DOR) y Tiempo hasta la Respuesta (TTR) para dos brazos, con al menos 12 meses (48 semanas) de seguimiento desde la fecha de aleatorización, con una mediana de duración del seguimiento del estudio de 15.2 meses (rango: 0 - 27).

La respuesta global fue para el brazo A (95.7%) vs brazo C (81.0%), con diferencia de 14.9% (IC del 95%: 7.1 - 22.8; valor P < 0.0001). La tasa de respuesta completa fue de 81.0% (IC95%: 72.7 - 87.7) en el brazo A comparado con el brazo C 47.4% (IC95%: 38.1- 56.9), con diferencia de 33.5% (IC 95%: 22.2 - 44.9; valor P < 0.0001). Para la mediana de seguimiento de 10.9 meses en el brazo A y 9.0 meses en el brazo C, la duración de la respuesta para los sujetos que alcanzaron una respuesta completa o una respuesta parcial es mayor en el brazo A con un HR de 0.17 (IC95%: 0.09 – 0.36; valor P <0.0001). Entre los respondedores, la mediana del tiempo a la respuesta fue comparable entre ambos brazos (3.75 meses en el brazo A y 3.71 meses en el brazo C).

La incidencia global de eventos adversos emergentes con el tratamiento (TEAE) y muertes fue 88.1% vs 62.2%, sin aparente impacto sobre las tasas de discontinuación de la terapia. No presenta resultados de evaluaciones de efecto en calidad de vida.

Por lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica en la indicación “.....epcoritamab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico”, considerando que la evidencia presentada continúa siendo insuficiente, por cuanto los estudios clínicos presentados, dado su naturaleza (fase 1b / 2) que implica alto nivel de incertidumbre para evaluar la eficacia y la seguridad; adicionalmente, se identifica un alto número de efectos adversos de importancia y no hay evaluación de calidad de vida, lo que hace incierto el balance beneficio/riesgo.

En cuanto a la indicación: “... para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (FL, en sus siglas en inglés) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico”, la Sala considera que si bien los resultados indican actividad antitumoral, el estudio clínico principal está en etapa temprana para poder establecer el verdadero balance de eficacia y seguridad y considera prudente esperar resultados con mayor tiempo de seguimiento; por lo anterior, recomienda negar la evaluación farmacológica en esta indicación.

3.1.2.2. EPKINLY™ 5mg/mL

Expediente : 20251333
Radicado : 20231076768/ 20241220052 /20241281947/ 20251031243/ 20251178891/
20251187431
Fecha : 28/08/2024
Interesado : ABBVIE S.A.S.

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 5 mg de epcoritamab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Epcoritamab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, en sus siglas en inglés) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024008819 emitido mediante Acta No. 09 de 2024 numeral 3.1.2.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS Versión 05 allegados mediante radicado 20251178891
- IPP versión CCDS Versión 05 allegados mediante radicado 20251178891

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231076768/ 20241220052 /20241281947/ 20251031243/ 20251178891 el interesado da respuesta al concepto del Acta No. 09 de 2024 numeral 3.1.2.1. SEMNNIMB para el principio activo epcoritamab en presentación 5 mg/mL solución inyectable (Epkiny™) en la indicación epcoritamab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico”.

27

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión CCDS Versión 05 allegados mediante Radicado 20251178891. También solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002.

En la respuesta se solicita se apruebe el registro sanitario del producto EPKINLY 48mg/0.8mL para las siguientes indicaciones:

- Epcoritamab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, en sus siglas en inglés) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.
- Epcoritamab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (FL, en sus siglas en inglés) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

En relación a la respuesta Auto:

PREGUNTA 1. La Sala considera que la evidencia presentada es insuficiente, por cuanto los estudios clínicos presentados tienen alto riesgo de sesgo, bajo poder estadístico y corto tiempo de seguimiento, lo que hace incierto el balance beneficio/riesgo. Por tanto, recomienda requerir al interesado para que presente los resultados a más largo plazo de los estudios en curso, estudios fase 3 con comparador y datos de seguridad.

El interesado comenta que el estudio GCT3013-01 (parte de expansión) que se presenta como soporte de la indicación propuesta, se evaluaron 3 cohortes de pacientes con subtipos de linfomas no Hodgkin (NHL):

1. aNHL (sujetos con DLBCL),
2. iNHL (sujetos con linfoma folicular (FL)
3. MCL (sujetos con linfoma de células del manto - MCL)

Como respuesta al auto el interesado presenta información actualizada para los dos estudios clínicos fase 1 y 2 presentados en la solicitud inicial: NCT03625037 (GCT3013-01) y NCT04542824 (GCT3013-04).

En el estudio NCT03625037 (GCT3013-01), a partir de la fecha de corte de los datos del 21 de abril de 2023, un total de 219 sujetos fueron examinados y 157 sujetos recibieron al menos una dosis de epcoritamab en la cohorte de expansión del LNHa. Estos 157 sujetos incluyeron 139 sujetos con DLBCL (69.8% de novo; 28.8% transformado; 1.4 % desconocido) y 18 sujetos con otros subtipos de LBCL (incluyendo 9 sujetos con HGBCL, 5 sujetos con LF grado 3B y 4 sujetos con PMBCL).

De los 157 sujetos tratados con LBCL, 27 (17.2 %) sujetos continuaban el tratamiento con epcoritamab y 130 (82.8%) sujetos interrumpieron el tratamiento al corte. Las razones principales más frecuentes para la interrupción del tratamiento fueron la progresión de la enfermedad (89 [56.7%] sujetos), los EA (23 [14.6%] sujetos) y la decisión de proceder con el trasplante (7 [4.5%] sujetos).

Los resultados presentados se basan principalmente en la evaluación de Comité de Revisión Independiente CRI, utilizando los criterios de Lugano. Para los sujetos con LBCL (n = 157), la TRG (RC + respuesta parcial [RP]) fue del 63.1% (IC del 95%: 55.0 - 70.6) y la tasa de RC fue del 40.1% (IC del 95%: 32.4 - 48.2).

• Después de una mediana de seguimiento de 20.8 meses (IC del 95%: 20.4 - 21.1), la mediana de DR para los sujetos que habían alcanzado RP o RC fue de 17.3 meses (IC del 95%: 9.7 - 26.5), la mediana de DR para los sujetos que habían alcanzado RC fue de 26.5 meses (IC del 95%: 21.7, no alcanzada [NA]), y la mediana de DOCR fue de 25.1 meses (IC del 95%: 20.8, NA). El porcentaje estimado de sujetos que permanecieron en respuesta a los 12 meses fue del 58.1% (todos los respondedores) y del 85.7% (respondedores completos).

Para los Sujetos con DLBCL (n = 139) la TRG (RC + RP) fue 61.9% (IC del 95%: 53.3 - 70.0) y la tasa de RC fue 40.3% (IC del 95%: 32.1 - 48.9).

• Después de una mediana de seguimiento de 20.9 meses (IC del 95%: 20.6 - 21.7), la mediana de DR para los sujetos que habían alcanzado RP o RC fue de 17.3 meses (IC del 95%: 9.7 - 26.5), la mediana de DR para los sujetos que habían alcanzado RC fue de 26.5 meses (IC del 95%: 21.7, NA), y la mediana de DOCR fue de 25.1 meses (IC del 95%: 20.8, NA). El porcentaje estimado de sujetos que permanecieron en respuesta a los 12 meses fue del 58.6% (todos los respondedores) y del 84.4% (respondedores completos).

Seguridad

Se notificaron eventos adversos durante el tratamiento (EAET) (de cualquier grado) en 156 (99.4%) sujetos con LBCL. Los EAET más frecuentes por término preferido (TP; $\geq 20\%$) fueron síndrome de liberación de citoquinas (SLC) (80 [51.0 %] sujetos), pirexia (no atribuida a SLC; 39 [24.8%] sujetos), fatiga (38 [24.2%] sujetos), neutropenia (37 [23.6%] sujetos), náuseas (34 [21.7%] sujetos), anemia (33 [21.0%] sujetos) y diarrea (33 [21.0%] sujetos).

Con relación al estudio de respaldo NCT04542824 (GCT3013-04)

El estudio involucró una población que tenía un número medio de líneas previas de tratamiento anti-linfoma de 3.0 (rango: 2, 8), habiendo recibido 30.6% ≥ 4 líneas previas de tratamiento (LOT). Se presentan datos para una mediana de seguimiento a 22.1 meses frente a 8.4 meses del dossier inicial. Con base en la evaluación del IRC utilizando criterios de Lugano, con una cohorte de expansión de DLBCL (N= 36) la ORR fue de 55.6%, y la tasa CR fue de 47.2%. La mediana OS fue de 14.9 meses (IC 95%: 8.4, NR), el porcentaje estimado de sujetos que permanecieron vivos a los 12 y 18 meses fue de 61.1% y 44.4%, respectivamente.

Por otro lado, el interesado mediante alcance con Radicado 20251178912 solicita que como parte de la evaluación farmacológica de la molécula se evalué la indicación:está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (FL, en sus siglas en inglés) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. Para el trámite se incluye información del estudio NCT05409066 (M20-638, Fase 3) y se analizan principalmente los datos de seguridad y eficacia del estudio NCT03625037 (GTC3013-02, Fase 1b/2), que para los individuos con otros subtipos de LBCL se resumen en:

Eficacia: Los resultados globales para la cohorte de 18 sujetos que tenían otros subtipos de LBCL (es decir, HGBCL, LF grado 3B y PMBCL) fueron similares a los de las cohortes LBCL y DLBCL.

Entre los 30 sujetos con HGBCL mediante FISH (n = 12) + otros subtipos de LBCL (n = 18), la TRG fue del 63.3% (IC del 95%: 43.9 - 80.1) y la tasa de RC fue del 40.0% (IC del 95%: 22.7 - 59.4).

En cuanto a seguridad, los sujetos con otros subtipos de LBCL (n = 18): Se notificaron EAET (todos los grados) en 100% sujetos; los EAET notificados con más frecuencia fueron SLC (11 [61.1%] sujetos), pirexia (no atribuida a SLC; 4 [22.2%] sujetos) y cefalea (4 [22.2%] sujetos). Doce sujetos (66.7%) presentaron EAET de grado 3 o 4; solo se notificaron los TP de neutropenia (n = 2) y disminución del recuento de neutrófilos (n = 3) en más de 1 sujeto. Se notificaron EAET graves en 10 (55.6%) sujetos; se notificó el TP de SLC (n = 6) en más de 1 sujeto. Se notificó un EAET que condujo a la suspensión del tratamiento en 1 (5.6%) sujeto debido a un EAET de neumonía por COVID-19. No se produjeron EAET mortales en estos sujetos.

Se presentan los datos del primer análisis interino del estudio global NCT05409066 (M20-638), "Estudio abierto de fase 3 para evaluar la seguridad y la eficacia del epcoritamab en combinación con rituximab y lenalidomida (R2) en comparación con el R2 en sujetos con linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento (EPCORE™ FL-1)". Los pacientes se podían incluir después de al menos un régimen previo contra el linfoma que contuviera un anticuerpo monoclonal anti-CD20 en combinación con quimioterapia.

A la fecha de corte provisional (10 de enero de 2025), se tenían 549 pacientes >18 años inscritos. Se presentan los resultados del primer análisis interino, para los desenlaces primarios de eficacia (Mejor Respuesta Global (BOR) de respuesta completa (CR) o respuesta parcial (PR)) y los desenlaces secundarios (Duración de la Respuesta (DOR) y Tiempo hasta la Respuesta (TTR) para dos brazos, con al menos 12 meses (48 semanas) de seguimiento desde la fecha de aleatorización, con una mediana de duración del seguimiento del estudio de 15.2 meses (rango: 0 - 27).

La respuesta global fue para el brazo A (95.7%) vs brazo C (81.0%), con diferencia de 14.9% (IC del 95%: 7.1 - 22.8; valor P < 0.0001). La tasa de respuesta completa fue de 81.0% (IC95%: 72.7 - 87.7) en el brazo A comparado con el brazo C 47.4% (IC95%: 38.1- 56.9), con diferencia de 33.5% (IC 95%: 22.2 - 44.9; valor P < 0.0001). Para la mediana de seguimiento de 10.9 meses en el brazo A y 9.0 meses en el brazo C, la duración de la respuesta para los sujetos que alcanzaron una respuesta completa o una respuesta parcial es mayor en el brazo A con un HR de 0.17 (IC95%: 0.09 - 0.36; valor P < 0.0001). Entre los respondedores, la mediana del tiempo a la respuesta fue comparable entre ambos brazos (3.75 meses en el brazo A y 3.71 meses en el brazo C).

La incidencia global de eventos adversos emergentes con el tratamiento (TEAE) y muertes fue 88.1% vs 62.2%, sin aparente impacto sobre las tasas de discontinuación de la terapia. No presenta resultados de evaluaciones de efecto en calidad de vida.

Por lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica en la indicación "*.....epcoritamab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico*", considerando que la evidencia

presentada continua siendo insuficiente, por cuanto los estudios clínicos presentados, dado su naturaleza (fase 1b / 2) que implica alto nivel de incertidumbre para evaluar la eficacia y la seguridad; adicionalmente, se identifica un alto número de efectos adversos de importancia y no hay evaluación de calidad de vida, lo que hace incierto el balance beneficio/riesgo.

En cuanto a la indicación: “... para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (FL, en sus siglas en inglés) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico”, la Sala considera que si bien los resultados indican actividad antitumoral, el estudio clínico principal está en etapa temprana para poder establecer el verdadero balance de eficacia y seguridad y considera prudente esperar resultados con mayor tiempo de seguimiento; por lo anterior, recomienda negar la evaluación farmacológica en esta indicación.

3.1.2.3 NGENLA® 60 mg Solución para Inyección

Expediente : 20251339
Radicado : 20231076809 / 20241204020
Fecha : 12/08/2024
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 50 mg de somatrogón.
Cada pluma precargada contiene 60 mg de somatrogón en 1,2 ml de solución.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

NGENLA® está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes a partir de los 3 años con trastornos del crecimiento debido a una secreción insuficiente de la hormona del crecimiento.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024009675 emitido mediante Acta No. 09 de 2024 numeral 3.1.2.4. SEMNNIMB, con el fin de continuar con 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 LL-PLD_COL_EU_CP_05Dic2022_v1 allegados mediante radicado 20231076809
- IPP versión LLD_COL_EU_CP_05Dic2022_v1 allegados mediante radicado 20231076809

31

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Instructivo de uso LL-PLD_COL_EU_CP_05Dic2022_v1 allegado mediante radicado 20231076809

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231076809 / 20241204020 se presenta respuesta al Auto No. 2024009675 emitido con base en concepto del Acta No. 09 de 2024 numeral 3.1.2.4. SEMNNIMB para el principio activo somatrogón solución inyectable (Ngenla® 60 mg), en la que se recomendaron diversos requerimientos de calidad y se conceptuó que *“dado que somatrogón es hormona de crecimiento humana con modificaciones que esencialmente afectan la farmacocinética, no recomienda la declaración de nueva entidad química ni la protección de datos a la información no divulgada de conformidad con lo establecido por el Decreto 2085 de 2002”*.

En relación con la negación de la declaración de nueva entidad química el interesado argumenta que el principio activo no se encuentra incluido en las Normas Farmacológicas y señala diferencias moleculares introducidas con respecto a la hormona de crecimiento natural y recombinante (a la secuencia de aminoácidos de la hormona humana se adiciona una copia del péptido C-terminal (CTP) de la cadena beta de gonadotropina coriónica humana (hCG) en el N-terminal y dos copias de CTP (en tándem) en el C-terminal; cada CTP incluye varios lugares de glicosilación de enlace O); modificaciones que confieren comportamiento farmacocinético distinto, mayor vida media y menor potencia de afinidad al receptor de hormona de crecimiento humana y que por tanto debe ser considerado una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002.

La Sala considera que como el mismo interesado señala, son cambios introducidos a la secuencia de aminoácidos de hormona de crecimiento que le confieren diferencias fundamentalmente farmacocinéticas y se mantiene el mecanismo de acción, actividad farmacológica e indicaciones terapéuticas y, por tanto, no controvierte el concepto de la Sala, ya que el Parágrafo del Artículo 1 del Decreto 2085 de 2002 señala *“No se considerará nueva entidad química los nuevos usos o segundos usos ni las novedades o cambios sobre los siguientes aspectos: Formas farmacéuticas, indicaciones o segundas indicaciones, nuevas combinaciones de entidades químicas conocidas, formulaciones, formas de dosificación, vías de administración, modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética, condiciones de comercialización y empaque y en general, aquellas que impliquen nuevas presentaciones”* (resaltado fuera de texto).

Por lo anterior la Sala ratifica el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2024 numeral 3.1.2.4. SEMNNIMB para el principio activo somatrogón solución inyectable (Ngenla® 60 mg), en el sentido que *“... dado que somatrogón es hormona de crecimiento humana con modificaciones que esencialmente afectan la farmacocinética, no recomienda la*

32

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

declaración de nueva entidad química ni la protección de datos a la información no divulgada de conformidad con lo establecido por el Decreto 2085 de 2002”.

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

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 50 mg de somatrogón.
Cada pluma precargada contiene 60 mg de somatrogón en 1,2 ml de solución.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Ngenla® está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes a partir de los 3 años con trastornos del crecimiento debido a una secreción insuficiente de la hormona del crecimiento.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a somatrogón o a alguno de los excipientes. No se debe utilizar somatrogón cuando exista algún indicio de actividad de un tumor según la experiencia con medicamentos con hormona del crecimiento diarios. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y el tratamiento antitumoral se debe finalizar antes de comenzar el tratamiento con hormona del crecimiento (GH). Se debe interrumpir el tratamiento si hay indicios de crecimiento tumoral. Somatrogón no se debe utilizar para estimular el crecimiento en niños con epífisis cerradas. Los pacientes con enfermedad crítica aguda que sufran complicaciones después de una intervención quirúrgica a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple, insuficiencia respiratoria aguda o afecciones similares no se deben tratar con somatrogón (en relación con los pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo).

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad sistémica graves (por ejemplo, anafilaxia, angioedema) con medicamentos con hormona del crecimiento diarios. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, el uso de somatrogón se debe

suspender inmediatamente; se debe tratar a los pacientes inmediatamente según los protocolos asistenciales estándar y se deben vigilar hasta que desaparezcan los signos y síntomas.

Insuficiencia suprarrenal

Según los datos publicados, los pacientes que reciben tratamiento diario con hormona del crecimiento que padecen o tienen riesgo de deficiencia(s) de las hormonas pituitarias pueden correr el riesgo de presentar niveles reducidos de cortisol sérico y/o desenmascaramiento de insuficiencia suprarrenal central (secundaria). Además, los pacientes tratados con glucocorticoides sustitutivos para la insuficiencia suprarrenal diagnosticada previamente pueden necesitar un aumento de las dosis de mantenimiento o de estrés tras el inicio del tratamiento con somatrogón. Se debe vigilar a los pacientes para detectar niveles reducidos de cortisol sérico y/o la necesidad de aumentar la dosis de glucocorticoides en aquellos con insuficiencia suprarrenal conocida.

Alteración de la función tiroidea

La hormona del crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Los pacientes con hipotiroidismo preexistente deben recibir el tratamiento correspondiente antes de iniciar el tratamiento con somatrogón, según se indique en la evaluación clínica. Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento, los pacientes deben someterse a pruebas periódicas de la función tiroidea y deben recibir tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea cuando esté indicado.

Síndrome de Prader-Willi

No se ha estudiado somatrogón en pacientes con síndrome de Prader-Willi. Somatrogón no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos con retraso del crecimiento debido al síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a menos que también tengan un diagnóstico de GHD. Se han notificado casos de muerte súbita después de iniciar el tratamiento con hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que presentaban uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad grave, antecedentes de obstrucción de las vías respiratorias altas o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

Alteración del metabolismo de la glucosa

El tratamiento con medicamentos con hormona del crecimiento puede reducir la sensibilidad a la insulina y causar hiperglucemia. Se debe considerar una vigilancia adicional en pacientes tratados con somatrogón que tengan intolerancia a la glucosa o factores de riesgo adicional es de diabetes. En pacientes tratados con somatrogón que padecen diabetes mellitus, los medicamentos hipoglucemiantes pueden requerir un ajuste.

Neoplasia

En pacientes con neoplasia maligna previa, se debe prestar especial atención a los signos y síntomas de recaída. Se debe examinar a los pacientes con tumores preexistentes o deficiencia de hormona del crecimiento derivada de una lesión intracraneal de forma rutinaria para determinar la progresión o reaparición del proceso patológico subyacente.

En los supervivientes de cáncer infantil, se ha notificado un mayor riesgo de una segunda neoplasia maligna en pacientes tratados con somatropina después de su primera neoplasia maligna. Los tumores intracraneales, en particular los meningiomas, en pacientes tratados con radiación en la cabeza para su primera neoplasia maligna, fueron los más frecuentes de estas segundas neoplasias malignas.

Hipertensión intracraneal benigna

Se ha notificado hipertensión intracraneal (HI) con edema de papila, ataxia, alteraciones visuales, cefalea, náuseas y/o vómitos en un pequeño número de pacientes tratados con medicamentos con hormona del crecimiento. Se recomienda el examen oftalmoscópico al inicio del tratamiento y si está clínicamente justificado. En pacientes con evidencia clínica u oftalmoscópica de HI, somatrogón se debe interrumpir temporalmente. En la actualidad, no hay pruebas suficientes para dar consejos específicos sobre la continuación del tratamiento con hormona del crecimiento en pacientes con HI resuelta. Si se reinicia el tratamiento con somatrogón, es necesario vigilar la aparición de signos y síntomas de HI.

Enfermedad crítica aguda

En pacientes adultos con enfermedad crítica debido a complicaciones después de una intervención quirúrgica a corazón abierto, una cirugía abdominal, un traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda, la mortalidad fue más alta en pacientes tratados con 5,3 u 8 mg de somatropina al día (es decir 37,1 – 56 mg/semana), en comparación con pacientes que recibieron placebo, 42% vs 19%. Con base en esta información, estos tipos de pacientes no deben ser tratados con somatrogón. Puesto que no existe información disponible de la seguridad del tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento en pacientes con enfermedad crítica aguda, se debe sopesar en esta situación el beneficio del tratamiento continuo con somatrogón, frente al riesgo potencial relacionado. En todos los pacientes que desarrollen otras o enfermedades críticas agudas similares, el posible beneficio del tratamiento con somatrogón se debe sopesar frente al riesgo potencial relacionado.

Pancreatitis

Aunque es rara en pacientes tratados con medicamentos con hormona del crecimiento, se debe considerar la posibilidad de pancreatitis en pacientes tratados con somatrogón que presenten dolor abdominal intenso durante el tratamiento.

Escoliosis

Debido a que somatrogón aumenta la velocidad de crecimiento, se deben vigilar los signos de aparición o progresión de la escoliosis durante el tratamiento.

Trastornos epifisarios

Los trastornos epifisarios, incluida la epifisiólisis de la cabeza femoral, pueden producirse con mayor frecuencia en pacientes con trastornos endocrinos o en pacientes que experimentan un crecimiento rápido. Se debe evaluar cuidadosamente a todo paciente pediátrico en el que aparece una cojera o que se queja de dolor de cadera o rodilla durante el tratamiento.

Tratamiento con estrógenos orales

El estrógeno oral influye en la respuesta del IGF-1 a la hormona del crecimiento. Si una paciente que toma somatrogón comienza o interrumpe el tratamiento oral que contiene estrógenos, vigile el valor de IGF-1 para determinar si la dosis de la hormona del crecimiento se debe ajustar para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal. En las pacientes en tratamiento con estrógenos orales, puede ser necesaria una dosis más alta de somatrogón para lograr el objetivo del tratamiento.

Excipientes

Contenido de sodio

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

Metacresol

La miositis es un acontecimiento adverso muy raro que puede estar relacionado con el conservante metacresol. En el caso de mialgia o dolor desproporcionado en la zona de inyección, se debe considerar la miositis y, si se confirma, se deben usar otros medicamentos con hormona del crecimiento sin metacresol.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de somatrogón en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. No se recomienda NGENLA® durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si somatrogón/metabolitos se excretan en la leche materna humana. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o suspender o abstenerse del tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

El riesgo de infertilidad en mujeres u hombres con potencial reproductivo no se ha estudiado en humanos. En un estudio en ratas, la fertilidad en machos y hembras no se vio afectada.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Sobredosis

36

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se han estudiado dosis únicas de somatrogón superiores a 0,66 mg/kg/semana.

Según la experiencia con medicamentos con hormona del crecimiento diarios, una sobredosis a corto plazo podría conducir inicialmente a hipoglucemia y posteriormente a hiperglucemia. La sobredosis a largo plazo podría dar lugar a signos y síntomas de gigantismo y/o acromegalia consistente con los efectos del exceso de hormona del crecimiento.

El tratamiento de la sobredosis con somatrogón debe consistir en medidas de apoyo generales.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con frecuencia después del tratamiento con somatrogón son reacciones en la zona de inyección (RSI) (25,1 %), cefalea (10,7 %) y pirexia (10,2 %).

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad se derivan del estudio en fase 2, multicéntrico de seguridad y de búsqueda de dosis, y del estudio pivotal en fase 3, multicéntrico de no inferioridad en pacientes pediátricos con GHD (ver sección 5.1). Los datos indican la exposición de 265 pacientes a somatrogón administrado una vez a la semana (0,66 mg/kg/semana). La Tabla 1 presenta las reacciones adversas de somatrogón dentro de la clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés). Las reacciones adversas enumeradas en la tabla a continuación se presentan según el SOC y por categorías de frecuencia, definidas mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Eosinofilia				
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo	Insuficiencia suprarrenal			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea					
Trastornos oculares		Conjuntivitis alérgica				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción generalizada			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Dolor en la extremidad				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección* Pirexia					

* Las reacciones en la zona de inyección incluyen las siguientes: dolor en la zona de inyección, eritema, prurito, hinchazón, induración, hematomas, hemorragia, calor, hipertrofia, inflamación, deformación, urticaria.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el estudio clínico en fase 3, se solicitó activamente la notificación de RSI durante el estudio. En la mayoría de los casos, las RSI locales por lo general fueron transitorias, se produjeron principalmente en los primeros 6 meses de tratamiento y fueron de gravedad leve; las RSI tuvieron un inicio medio el día de la inyección y una duración media de <1 día. Entre ellas, se notificaron dolor en la zona de inyección, eritema, prurito, hinchazón, induración, hematomas, hipertrofia, inflamación y calor en el 43,1% de los pacientes tratados con somatrogón en comparación con el 25,2% de los pacientes a los que se les administraron inyecciones diarias de somatropina.

En la fase abierta de extensión (OLE, por sus siglas en inglés) a largo plazo del estudio clínico en fase 3, las RSI locales fueron similares en naturaleza y gravedad, y se notificaron al comienzo en personas que cambiaron del tratamiento con somatropina a somatrogón. Se notificaron RSI en el 18,3% de los pacientes tratados originalmente con somatrogón en el estudio principal y el tratamiento continuo en la parte OLE del estudio, y del mismo modo, el 37% se notificó entre los pacientes tratados originalmente con somatropina que en la parte OLE del estudio cambiaron al tratamiento con somatrogón.

Inmunogenicidad

En el estudio pivotal de seguridad y eficacia, de las 109 personas tratadas con somatrogón, 84 (77,1%) dieron positivo en anticuerpos antifármaco (AAF). No se observaron efectos clínicos o de seguridad con la formación de anticuerpos.

Otras reacciones adversas a la somatropina pueden considerarse efectos de clase, tales como:

- Neoplasias benignas y malignas.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: diabetes mellitus de tipo 2.
- Trastornos del sistema nervioso: hipertensión intracraneal benigna, parestesia.
- Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos: mialgia.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: ginecomastia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, urticaria y prurito.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema periférico, edema facial.
- Trastornos gastrointestinales: pancreatitis.

Metacresol

Este producto contiene metacresol que puede ser responsable del dolor durante las inyecciones.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al producto tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del producto.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones en pacientes pediátricos.

Glucocorticoides

El tratamiento concomitante con glucocorticoides puede inhibir los efectos promotores del crecimiento de somatrogón. En los pacientes con deficiencia de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) se debe ajustar cuidadosamente el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento. Por lo tanto, el crecimiento de los pacientes tratados con glucocorticoides se debe vigilar cuidadosamente para evaluar el efecto potencial del tratamiento con glucocorticoides sobre el crecimiento.

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar una insuficiencia suprarrenal central no descubierta previamente o hacer que las dosis bajas sustitutivas de glucocorticoides sean ineficaces.

Insulina y medicamentos hipoglucemiantes

En pacientes con diabetes mellitus que requieran tratamiento con medicamentos, la dosis de insulina y/o medicamentos hipoglucemiantes orales/inyectables puede requerir un ajuste cuando se inicie el tratamiento con somatrogón.

39

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Medicamentos para la tiroides

El tratamiento con hormona del crecimiento diaria puede desenmascarar un hipotiroidismo central subclínico o no diagnosticado previamente. Puede ser necesario iniciar o ajustar el tratamiento sustitutivo de tiroxina.

Tratamiento con estrógenos orales

En las pacientes en tratamiento con estrógenos orales, puede ser necesaria una dosis más alta de somatrogón para lograr el objetivo del tratamiento.

Productos metabolizados por el citocromo P450

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con somatrogón. Se ha demostrado que somatrogón causa la expresión de ARNm del CYP3A4 in vitro. Se desconoce la importancia clínica de esto. Los estudios con otros agonistas del receptor de la hormona del crecimiento humana (GHh) realizados en niños y adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento y en hombres de edad avanzada sanos indican que la administración puede aumentar el aclaramiento de compuestos que se sabe que son metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, sobre todo el CYP3A. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivos y ciclosporina) puede aumentar y podría conducir a una menor exposición de estos compuestos.

Poblaciones Especiales:

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de somatrogón en pacientes mayores de 65 años. No se dispone de datos.

Insuficiencia renal

Somatrogón no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. No se puede hacer ninguna recomendación posológica.

Insuficiencia hepática

Somatrogón no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede hacer ninguna recomendación posológica.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de somatrogón en recién nacidos, lactantes y niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Somatrogón se administra mediante inyección subcutánea.

Somatrogón se debe inyectar en el abdomen, los muslos, las nalgas o la parte superior de los brazos. La zona de inyección se debe rotar en cada administración. Las inyecciones en la parte superior de los brazos y las nalgas deben ser administradas por el cuidador.

El paciente y el cuidador deben recibir entrenamiento con el fin de garantizar que entienden el procedimiento para poder autoadministrarse.

Si se requiere más de una inyección para administrar una dosis completa, cada inyección se debe administrar en una zona de inyección diferente.

Somatrogón se debe administrar una vez a la semana, el mismo día cada semana, y a cualquier hora del día.

NGENLA® 24 mg Solución para Inyección

El aplicador precargado proporciona dosis desde 0,2 mg a 12 mg de somatrogón en incrementos de 0,2 mg (0,01 mL).

NGENLA® 60 mg Solución para Inyección

El aplicador precargado proporciona dosis desde 0,5 mg a 30 mg de somatrogón en incrementos de 0,5 mg (0,01 mL).

Para consultar las instrucciones sobre el producto antes de la administración, ver sección 6.3 y el final del inserto.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Vía de administración subcutánea

El tratamiento debe ser iniciado y vigilado por médicos cualificados y con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes pediátricos con deficiencia de hormona del crecimiento (GHD, por sus siglas en inglés).

Posología

La dosis recomendada es de 0,66 mg/kg de peso corporal administrada una vez a la semana mediante inyección subcutánea.

Cada aplicador precargado es capaz de ajustar y proporcionar la dosis prescrita por el médico. La dosis se puede redondear hacia arriba o hacia abajo según el conocimiento especializado del médico sobre las necesidades individuales del paciente. En el caso de que se necesiten dosis mayores a 30 mg (es decir peso corporal >45 kg), se deben administrar dos inyecciones.

Dosis de inicio para pacientes que cambian de medicamentos con hormona de crecimiento diarios

En el caso de los pacientes que cambian de medicamentos con hormona del crecimiento diarios, el tratamiento semanal con somatrogón puede iniciarse a una dosis de 0,66 mg/kg/semana al día siguiente de la última inyección diaria.

Titulación de dosis

La dosis de somatrogón puede ajustarse según sea necesario, basado en la velocidad de crecimiento, las reacciones adversas, el peso corporal y las concentraciones séricas del factor de crecimiento tipo 1 similar a la insulina (IGF-1).

Cuando se monitoree el IGF-1, las muestras siempre se deben tomar 4 días después de la dosis anterior. Se debe de realizar el ajuste de dosis con el fin de alcanzar unos niveles medios de la puntuación de la desviación estándar (SDS, por sus siglas en inglés) de IGF-1 en el rango normal, es decir, entre -2 y +2 (preferentemente cerca de 0 SDS).

En pacientes cuyas concentraciones séricas de IGF-1 superen la media del valor de referencia para su edad y sexo en más de 2 SDS, la dosis de somatrogón se debe reducir en un 15%. En algunos pacientes puede ser necesaria más de una reducción de dosis.

Evaluación y suspensión del tratamiento

Se debe considerar la evaluación de la eficacia y seguridad, aproximadamente en intervalos desde 6 hasta 12 meses y puede ser valorada mediante la evaluación de los parámetros auxológicos, bioquímicos (niveles de IGF-1, hormonas, glucosa) y el estado de la pubertad.

Se recomienda la monitorización rutinaria de los niveles IGF-1 SDS durante el curso del tratamiento. Se deben considerar evaluaciones más frecuentes durante la pubertad.

Se debe suspender el tratamiento cuando haya indicios de cierre de las placas de crecimiento epifisarias (ver sección 4.3). El tratamiento se debe suspender en pacientes que hayan alcanzado la estatura final o estén cerca de alcanzarla, es decir, con una velocidad de crecimiento anualizada < 2 cm/año o con una edad ósea > 14 años en niñas o > 16 años en niños.

Dosis olvidadas

Los pacientes deben mantener su día de administración habitual. Si se olvida una dosis, somatrogón se debe administrar lo antes posible dentro de los 3 días posteriores a la dosis olvidada, y luego se debe reanudar la pauta posológica habitual de una vez a la semana. Si han pasado más de 3 días, se debe omitir la dosis olvidada y la siguiente dosis se debe administrar el día programado habitual. En ambos casos, los pacientes pueden reanudar su pauta posológica habitual de una vez a la semana.

Cambiar el día de la administración

El día de la administración semanal se puede cambiar, si es necesario, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de al menos 3 días. Después de elegir un nuevo día de administración, se debe continuar con la pauta posológica de una vez a la semana.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.9.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
H01AC08	SOMATROGÓN	SOLUCIÓN INYECTABLE	50 mg / mL (Pluma precargada 60 mg / 1.2 mL)

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión LL-PLD_COL_EU_CP_05Dic2022_v1, la información para prescribir versión LLD_COL_EU_CP_05Dic2022_v1 y instructivo de uso LL-PLD_COL_EU_CP_05Dic2022_v1 allegados mediante Radicado 20231076809.

Finalmente, la Sala recomienda que el instructivo de uso debe ser parte integral del inserto y la información para prescribir.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 0.5 del producto NGENLA 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.

3.1.2.4 NGENLA® 24 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN.

Expediente : 20251362
Radicado : 20231077233 / 20241203695
Fecha : 12/08/2024
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición:

43

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada mL de solución contiene 20 mg de somatrogón.
Cada pluma precargada contiene 24 mg de somatrogón en 1,2 ml de solución

Forma farmacéutica: Solución para Inyección

Indicaciones:

NGENLA® está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes a partir de los 3 años con trastornos del crecimiento debido a una secreción insuficiente de la hormona del crecimiento.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024009675 emitido mediante Acta No. 09 de 2024 numeral 3.1.2.4. SEMNNIMB, con el fin de continuar con 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 LL-PLD_COL_EU_CP_05Dic2022_v1 allegado mediante radicado No. 20231077233
- Información para Prescribir (IPP) LLD_COL_EU_CP_05Dic2022_v1 allegado mediante radicado No. 20231077233
- Instructivo de uso versión LL-PLD_COL_EU_CP_05Dic2022_v1 allegado mediante radicado No. 20231077233

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231077233 / 20241203695 se presenta respuesta al Auto No. 2024010168 emitido con base en concepto del Acta No. 11 de 2024 numeral 3.1.2.1. SEMNNIMB para el principio activo somatrogón solución inyectable (Ngenla® 24 mg), en la que se recomendaron diversos requerimientos de calidad y se conceptuó que *“dado que somatrogón es hormona de crecimiento humana con modificaciones que esencialmente afectan la farmacocinética, no recomienda la declaración de nueva entidad química ni la protección de datos a la información no divulgada de conformidad con el establecido por el Decreto 2085 de 2002”*.

En relación con la negación de la declaración de nueva entidad química el interesado argumenta que el principio activo no se encuentra incluido en las Normas Farmacológicas y señala diferencias moleculares introducidas con respecto a la hormona de crecimiento natural y recombinante (a la secuencia de aminoácidos de la hormona humana se adiciona una copia del péptido C-terminal (CTP) de la cadena beta de gonadotropina coriónica humana (hCG) en el N-terminal y dos copias de CTP (en tándem) en el C-terminal; cada CTP incluye varios lugares de glicosilación de enlace O); modificaciones que confieren

44

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

comportamiento farmacocinético distinto, mayor vida media y menor potencia de afinidad al receptor de hormona de crecimiento humana y que por tanto debe ser considerado una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002.

La Sala considera que como el mismo interesado señala, son cambios introducidos a la secuencia de amino ácidos de hormona de crecimiento que le confieren diferencias fundamentalmente farmacocinéticas y se mantiene el mecanismo de acción, actividad farmacológica e indicaciones terapéuticas y, por tanto, no controvierte el concepto de la Sala, ya que el Parágrafo del Artículo 1 del Decreto 2085 de 2002 señala *“No se considerará nueva entidad química los nuevos usos o segundos usos ni las novedades o cambios sobre los siguientes aspectos: Formas farmacéuticas, indicaciones o segundas indicaciones, nuevas combinaciones de entidades químicas conocidas, formulaciones, formas de dosificación, vías de administración, modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética, condiciones de comercialización y empaque y en general, aquellas que impliquen nuevas presentaciones”* (resaltado fuera de texto).

Por lo anterior la Sala ratifica el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2024 numeral 3.1.2.4. SEMNIMB para el principio activo somatrogón solución inyectable (Ngenla® 60 mg), en el sentido que *“... dado que somatrogón es hormona de crecimiento humana con modificaciones que esencialmente afectan la farmacocinética, no recomienda la declaración de nueva entidad química ni la protección de datos a la información no divulgada de conformidad con lo establecido por el Decreto 2085 de 2002”*.

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

Composición:

Cada mL de solución contiene 20 mg de somatrogón.

Cada pluma precargada contiene 24 mg de somatrogón en 1,2 ml de solución

Forma farmacéutica: Solución para Inyección

Indicaciones:

NGENLA® está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes a partir de los 3 años con trastornos del crecimiento debido a una secreción insuficiente de la hormona del crecimiento.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a somatrogón o a alguno de los excipientes.

No se debe utilizar somatrogón cuando exista algún indicio de actividad de un tumor según la experiencia con medicamentos con hormona del crecimiento diarios. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y el tratamiento antitumoral se debe finalizar antes de comenzar el tratamiento con hormona del crecimiento (GH). Se debe interrumpir el tratamiento si hay indicios de crecimiento tumoral.

Somatrogón no se debe utilizar para estimular el crecimiento en niños con epífisis cerradas.

Los pacientes con enfermedad crítica aguda que sufran complicaciones después de una intervención quirúrgica a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple, insuficiencia respiratoria aguda o afecciones similares no se deben tratar con somatrogón (en relación con los pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo).

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad sistémica graves (por ejemplo, anafilaxia, angioedema) con medicamentos con hormona del crecimiento diarios. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, el uso de somatrogón se debe suspender inmediatamente; se debe tratar a los pacientes inmediatamente según los protocolos asistenciales estándar y se deben vigilar hasta que desaparezcan los signos y síntomas.

Insuficiencia suprarrenal

Según los datos publicados, los pacientes que reciben tratamiento diario con hormona del crecimiento que padecen o tienen riesgo de deficiencia(s) de las hormonas pituitarias pueden correr el riesgo de presentar niveles reducidos de cortisol sérico y/o desenmascaramiento de insuficiencia suprarrenal central (secundaria). Además, los pacientes tratados con glucocorticoides sustitutivos para la insuficiencia suprarrenal diagnosticada previamente pueden necesitar un aumento de las dosis de mantenimiento o de estrés tras el inicio del tratamiento con somatrogón. Se debe vigilar a los pacientes para detectar niveles reducidos de cortisol sérico y/o la necesidad de aumentar la dosis de glucocorticoides en aquellos con insuficiencia suprarrenal conocida.

Alteración de la función tiroidea

La hormona del crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Los pacientes con hipotiroidismo preexistente deben recibir el tratamiento correspondiente antes de iniciar el tratamiento con somatrogón, según se indique en la evaluación clínica. Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento, los pacientes deben someterse a pruebas periódicas de la función tiroidea y deben recibir tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea cuando esté indicado.

Síndrome de Prader-Willi

No se ha estudiado somatrogón en pacientes con síndrome de Prader-Willi. Somatrogón no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos con retraso del crecimiento debido al síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a menos que también tengan un diagnóstico de GHD. Se han notificado casos de muerte súbita después de iniciar el tratamiento con hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que presentaban uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad grave, antecedentes de obstrucción de las vías respiratorias altas o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

Alteración del metabolismo de la glucosa

El tratamiento con medicamentos con hormona del crecimiento puede reducir la sensibilidad a la insulina y causar hiperglucemia. Se debe considerar una vigilancia adicional en pacientes tratados con somatrogón que tengan intolerancia a la glucosa o factores de riesgo adicionales de diabetes. En pacientes tratados con somatrogón que padecen diabetes mellitus, los medicamentos hipoglucemiantes pueden requerir un ajuste.

Neoplasia

En pacientes con neoplasia maligna previa, se debe prestar especial atención a los signos y síntomas de recaída. Se debe examinar a los pacientes con tumores preexistentes o deficiencia de hormona del crecimiento derivada de una lesión intracraneal de forma rutinaria para determinar la progresión o reaparición del proceso patológico subyacente. En los supervivientes de cáncer infantil, se ha notificado un mayor riesgo de una segunda neoplasia maligna en pacientes tratados con somatropina después de su primera neoplasia maligna. Los tumores intracraneales, en particular los meningiomas, en pacientes tratados con radiación en la cabeza para su primera neoplasia maligna, fueron los más frecuentes de estas segundas neoplasias malignas.

Hipertensión intracraneal benigna

Se ha notificado hipertensión intracraneal (HI) con edema de papila, ataxia, alteraciones visuales, cefalea, náuseas y/o vómitos en un pequeño número de pacientes tratados con medicamentos con hormona del crecimiento. Se recomienda el examen oftalmoscópico al inicio del tratamiento y si está clínicamente justificado. En pacientes con evidencia clínica u oftalmoscópica de HI, somatrogón se debe interrumpir temporalmente. En la actualidad, no hay pruebas suficientes para dar consejos específicos sobre la continuación del tratamiento con hormona del crecimiento en pacientes con HI resuelta. Si se reinicia el tratamiento con somatrogón, es necesario vigilar la aparición de signos y síntomas de HI.

Enfermedad crítica aguda

En pacientes adultos con enfermedad crítica debido a complicaciones después de una intervención quirúrgica a corazón abierto, una cirugía abdominal, un traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda, la mortalidad fue más alta en pacientes tratados con 5,3 u 8 mg de somatropina al día (es decir 37,1 – 56 mg/semana), en comparación con pacientes que recibieron placebo, 42% vs 19%. Con base en esta información, estos tipos de pacientes no deben ser tratados con somatrogón. Puesto que no existe información disponible de la seguridad del tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento en pacientes con enfermedad crítica aguda, se debe sopesar en esta situación el beneficio del tratamiento continuo con somatrogón, frente al riesgo potencial relacionado. En todos los pacientes que desarrollen otras o enfermedades críticas agudas similares, el posible beneficio del tratamiento con somatrogón se debe sopesar frente al riesgo potencial relacionado.

Pancreatitis

Aunque es rara en pacientes tratados con medicamentos con hormona del crecimiento, se debe considerar la posibilidad de pancreatitis en pacientes tratados con somatrogón que presenten dolor abdominal intenso durante el tratamiento.

Escoliosis

Debido a que somatrogón aumenta la velocidad de crecimiento, se deben vigilar los signos de aparición o progresión de la escoliosis durante el tratamiento.

Trastornos epifisarios

Los trastornos epifisarios, incluida la epifisiólisis de la cabeza femoral, pueden producirse con mayor frecuencia en pacientes con trastornos endocrinos o en pacientes que experimentan un crecimiento rápido. Se debe evaluar cuidadosamente a todo paciente pediátrico en el que aparece una cojera o que se queja de dolor de cadera o rodilla durante el tratamiento.

Tratamiento con estrógenos orales

El estrógeno oral influye en la respuesta del IGF-1 a la hormona del crecimiento. Si una paciente que toma somatrogón comienza o interrumpe el tratamiento oral que contiene estrógenos, vigile el valor de IGF-1 para determinar si la dosis de la hormona del crecimiento se debe ajustar para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal. En las pacientes en tratamiento con estrógenos orales, puede ser necesaria una dosis más alta de somatrogón para lograr el objetivo del tratamiento.

Excipientes

Contenido de sodio

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

Metacresol

La miositis es un acontecimiento adverso muy raro que puede estar relacionado con el conservante metacresol. En el caso de mialgia o dolor desproporcionado en la zona de inyección, se debe considerar la miositis y, si se confirma, se deben usar otros medicamentos con hormona del crecimiento sin metacresol.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de somatrogón en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. No se recomienda NGENLA® durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si somatrogón/metabolitos se excretan en la leche materna humana. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o suspender o abstenerse del tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

El riesgo de infertilidad en mujeres u hombres con potencial reproductivo no se ha estudiado en humanos. En un estudio en ratas, la fertilidad en machos y hembras no se vio afectada.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Sobredosis

No se han estudiado dosis únicas de somatrogón superiores a 0,66 mg/kg/semana.

Según la experiencia con medicamentos con hormona del crecimiento diarios, una sobredosis a corto plazo podría conducir inicialmente a hipoglucemia y posteriormente a hiperglucemia. La sobredosis a largo plazo podría dar lugar a signos y síntomas de gigantismo y/o acromegalia consistentes con los efectos del exceso de hormona del crecimiento.

El tratamiento de la sobredosis con somatrogón debe consistir en medidas de apoyo generales.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con frecuencia después del tratamiento con somatrogón son reacciones en la zona de inyección (RSI) (25,1 %), cefalea (10,7 %) y pirexia (10,2 %).

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad se derivan del estudio en fase 2, multicéntrico de seguridad y de búsqueda de dosis, y del estudio pivotal en fase 3, multicéntrico de no inferioridad en pacientes pediátricos con GHD (ver sección 5.1). Los datos indican la exposición de 265 pacientes a somatrogón administrado una vez a la semana (0,66 mg/kg/semana).

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas de somatrogón dentro de la clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés). Las reacciones adversas enumeradas en la tabla a continuación se presentan según el SOC y por categorías de frecuencia, definidas mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Tabla 1. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Eosinofilia				
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo	Insuficiencia suprarrenal			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea					
Trastornos oculares		Conjuntivitis alérgica				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción generalizada			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Dolor en la extremidad				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección* Pirexia					

* Las reacciones en la zona de inyección incluyen las siguientes: dolor en la zona de inyección, eritema, prurito, hinchazón, induración, hematomas, hemorragia, calor, hipertrofia, inflamación, deformación, urticaria.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el estudio clínico en fase 3, se solicitó activamente la notificación de RSI durante el estudio. En la mayoría de los casos, las RSI locales por lo general fueron transitorias, se produjeron principalmente en los primeros 6 meses de tratamiento y fueron de gravedad leve; las RSI tuvieron un inicio medio el día de la inyección y una duración media de <1 día. Entre ellas, se notificaron dolor en la zona de inyección, eritema, prurito, hinchazón, induración, hematomas, hipertrofia, inflamación y calor en el 43,1% de los pacientes tratados con somatrogón en comparación con el 25,2% de los pacientes a los que se les administraron inyecciones diarias de somatropina.

En la fase abierta de extensión (OLE, por sus siglas en inglés) a largo plazo del estudio clínico en fase 3, las RSI locales fueron similares en naturaleza y gravedad, y se notificaron al comienzo en personas que cambiaron del tratamiento con somatropina a somatrogón. Se notificaron RSI en el 18,3% de los pacientes tratados originalmente con somatrogón en el estudio principal y el tratamiento continuo en la parte OLE del estudio, y del mismo modo, el 37% se notificó entre los pacientes tratados originalmente con somatropina que en la parte OLE del estudio cambiaron al tratamiento con somatrogón.

Inmunogenicidad

En el estudio pivotal de seguridad y eficacia, de las 109 personas tratadas con somatrogón, 84 (77,1%) dieron positivo en anticuerpos antifármaco (AAF). No se observaron efectos clínicos o de seguridad con la formación de anticuerpos.

Otras reacciones adversas a la somatropina pueden considerarse efectos de clase, tales como:

- Neoplasias benignas y malignas.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: diabetes mellitus de tipo 2.
- Trastornos del sistema nervioso: hipertensión intracraneal benigna, parestesia.
- Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos: mialgia.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: ginecomastia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, urticaria y prurito.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema periférico, edema facial.
- Trastornos gastrointestinales: pancreatitis.

Metacresol

Este producto contiene metacresol que puede ser responsable del dolor durante las inyecciones.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al producto tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del producto.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones en pacientes pediátricos.

Glucocorticoides

El tratamiento concomitante con glucocorticoides puede inhibir los efectos promotores del crecimiento de somatrogón. En los pacientes con deficiencia de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) se debe ajustar cuidadosamente el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento. Por lo tanto, el crecimiento de los pacientes tratados con glucocorticoides se debe vigilar cuidadosamente para evaluar el efecto potencial del tratamiento con glucocorticoides sobre el crecimiento.

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar una insuficiencia suprarrenal central no descubierta previamente o hacer que las dosis bajas sustitutivas de glucocorticoides sean ineficaces.

Insulina y medicamentos hipoglucemiantes

En pacientes con diabetes mellitus que requieran tratamiento con medicamentos, la dosis de insulina y/o medicamentos hipoglucemiantes orales/inyectables puede requerir un ajuste cuando se inicie el tratamiento con somatrogón.

Medicamentos para la tiroides

El tratamiento con hormona del crecimiento diaria puede desenmascarar un hipotiroidismo central subclínico o no diagnosticado previamente. Puede ser necesario iniciar o ajustar el tratamiento sustitutivo de tiroxina.

Tratamiento con estrógenos orales

En las pacientes en tratamiento con estrógenos orales, puede ser necesaria una dosis más alta de somatrogón para lograr el objetivo del tratamiento.

Productos metabolizados por el citocromo P450

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con somatrogón. Se ha demostrado que somatrogón causa la expresión de ARNm del CYP3A4 in vitro. Se desconoce la importancia clínica de esto. Los estudios con otros agonistas del receptor de la hormona del crecimiento humana (GHh) realizados en niños y adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento y en hombres de edad avanzada sanos indican que la administración puede aumentar el aclaramiento de compuestos que se sabe que son metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, sobre todo el CYP3A. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivos y ciclosporina) puede aumentar y podría conducir a una menor exposición de estos compuestos.

Poblaciones Especiales:

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de somatrogón en pacientes mayores de 65 años. No se dispone de datos.

Insuficiencia renal

Somatrogón no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. No se puede hacer ninguna recomendación posológica.

Insuficiencia hepática

Somatrogón no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede hacer ninguna recomendación posológica.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de somatrogón en recién nacidos, lactantes y niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Vía de administración subcutánea.

El tratamiento debe ser iniciado y vigilado por médicos cualificados y con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes pediátricos con deficiencia de hormona del crecimiento (GHD, por sus siglas en inglés).

Posología

La dosis recomendada es de 0,66 mg/kg de peso corporal administrada una vez a la semana mediante inyección subcutánea.

Cada aplicador precargado es capaz de ajustar y proporcionar la dosis prescrita por el médico. La dosis se puede redondear hacia arriba o hacia abajo según el conocimiento especializado del médico sobre las necesidades individuales del paciente. En el caso de que se necesiten dosis mayores a 30 mg (es decir peso corporal >45 kg), se deben administrar dos inyecciones.

Dosis de inicio para pacientes que cambian de medicamentos con hormona de crecimiento diarios

En el caso de los pacientes que cambian de medicamentos con hormona del crecimiento diarios, el tratamiento semanal con somatrogón puede iniciarse a una dosis de 0,66 mg/kg/semana al día siguiente de la última inyección diaria.

Titulación de dosis

La dosis de somatrogón puede ajustarse según sea necesario, basado en la velocidad de crecimiento, las reacciones adversas, el peso corporal y las concentraciones séricas del factor de crecimiento tipo 1 similar a la insulina (IGF-1).

Cuando se monitoree el IGF-1, las muestras siempre se deben tomar 4 días después de la dosis anterior. Se debe de realizar el ajuste de dosis con el fin de alcanzar unos niveles medios de la puntuación de la desviación estándar (SDS, por sus siglas en inglés) de IGF-1 en el rango normal, es decir, entre -2 y +2 (preferentemente cerca de 0 SDS).

En pacientes cuyas concentraciones séricas de IGF-1 superen la media del valor de referencia para su edad y sexo en más de 2 SDS, la dosis de somatrogón se debe reducir en un 15%. En algunos pacientes puede ser necesaria más de una reducción de dosis.

Evaluación y suspensión del tratamiento

Se debe considerar la evaluación de la eficacia y seguridad, aproximadamente en intervalos desde 6 hasta 12 meses y puede ser valorada mediante la evaluación de los parámetros auxológicos, bioquímicos (niveles de IGF-1, hormonas, glucosa) y el estado de la pubertad. Se recomienda la monitorización rutinaria de los niveles IGF-1 SDS durante el curso del tratamiento. Se deben considerar evaluaciones más frecuentes durante la pubertad.

Se debe suspender el tratamiento cuando haya indicios de cierre de las placas de crecimiento epifisarias. El tratamiento se debe suspender en pacientes que hayan alcanzado la estatura final o estén cerca de alcanzarla, es decir, con una velocidad de crecimiento anualizada < 2 cm/año o con una edad ósea > 14 años en niñas o > 16 años en niños.

Dosis olvidadas

Los pacientes deben mantener su día de administración habitual. Si se olvida una dosis, somatrogón se debe administrar lo antes posible dentro de los 3 días posteriores a la dosis olvidada, y luego se debe reanudar la pauta posológica habitual de una vez a la semana. Si han pasado más de 3 días, se debe omitir la dosis olvidada y la siguiente dosis se debe administrar el día programado habitual. En ambos casos, los pacientes pueden reanudar su pauta posológica habitual de una vez a la semana.

Cambiar el día de la administración

El día de la administración semanal se puede cambiar, si es necesario, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de al menos 3 días. Después de elegir un nuevo día de administración, se debe continuar con la pauta posológica de una vez a la semana.

Forma de administración

Somatrogón se administra mediante inyección subcutánea.

Somatrogón se debe inyectar en el abdomen, los muslos, las nalgas o la parte superior de los brazos. La zona de inyección se debe rotar en cada administración. Las inyecciones en la parte superior de los brazos y las nalgas deben ser administradas por el cuidador.

El paciente y el cuidador deben recibir entrenamiento con el fin de garantizar que entienden el procedimiento para poder autoadministrarse.

Si se requiere más de una inyección para administrar una dosis completa, cada inyección se debe administrar en una zona de inyección diferente.

Somatrogón se debe administrar una vez a la semana, el mismo día cada semana, y a cualquier hora del día.

NGENLA® 24 mg Solución para Inyección

El aplicador precargado proporciona dosis desde 0,2 mg a 12 mg de somatrogón en incrementos de 0,2 mg (0,01 mL).

NGENLA® 60 mg Solución para Inyección

El aplicador precargado proporciona dosis desde 0,5 mg a 30 mg de somatrogón en incrementos de 0,5 mg (0,01 mL).

Para consultar las instrucciones sobre el producto antes de la administración, ver sección 6.3 y el final del inserto.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.9.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
H01AC08	SOMATROGÓN	SOLUCIÓN INYECTABLE	20 mg / mL (Pluma precargada 24 mg / 1.2 mL)

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión LL-PLD_COL_EU_CP_05Dic2022_v1, la información para prescribir versión LLD_COL_EU_CP_05Dic2022_v1 y instructivo de uso versión LL-PLD_COL_EU_CP_05Dic2022_v1 allegados mediante Radicado 20231077233.

Finalmente, la Sala recomienda que el instructivo de uso debe ser parte integral del inserto y la información para prescribir.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 0.5 del producto NGENLA 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.

3.1.2.5 OMVOH® 300mg/15mL

Expediente : 20252920
Radicado : 20231099648 / 20241207344
Fecha : 15/08/2024
Interesado : ELI LILLY INTERAMERICA INC

Composición: Cada vial contiene 300 mg/15mL (20 mg/mL) de mirikizumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión.

Indicaciones:

OmvoH® está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024010170 emitido mediante Acta No. 11 de 2024 numeral 3.1.2.2. SEMNNIMB, con el fin de continuar con 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 CDS20221216-PTC V 2.0 (18Jul24) allegado mediante radicado 20241207344
- Información para Prescribir versión CDS20221216-PTC V 2.0 (18Jul24) allegado mediante radicado 20241207344

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante

56

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Radicado 20241203695 se da respuesta al Auto No. 2024010170 emitido mediante Acta No. 11 de 2024 numeral 3.1.2.2. SEMNNIMB para el principio activo mirikizumab en solución inyectable para infusión vial con 300 mg en 15 ml (Omvoh®). Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, aprobación de inserto y de la información para prescribir versión CDS20221216-PTC V 2.0 (18Jul24) allegado mediante Radicado 20241207344.

La Sala requirió al interesado en lo siguiente:

- Presentar información con mayor tiempo de seguimiento que permita disminuir la incertidumbre en relación con la duración del mantenimiento del efecto benéfico y posibles efectos adversos que requieren mayor tiempo de observación para su detección, como por ejemplo neoplasias, infecciones oportunistas, depresión, insuficiencia hepática, eventos cardiovasculares mayores (MACE), teniendo en cuenta las 5 muertes que se presentaron entre los pacientes que recibieron mirikizumab en los estudios con CU y las 11 en los estudios de pacientes con psoriasis, 3 de las cuales fueron consideradas como posiblemente relacionadas con mirikizumab (infarto agudo de miocardio (IAM), linfoma, cáncer de colon metastásico).
- Presentar evaluaciones integrales del efecto de mirikizumab en la calidad de vida de los pacientes con colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, para evidenciar si las diferencias superan la mínima clínicamente importante.
- Justificar el no uso de comparador activo en los estudios clínicos principales.
- Presentar la validación del criterio de remisión utilizado como variable primaria en los estudios que son el soporte clínico principal para la indicación solicitada.
- Justificar la no inclusión de restricción de la indicación a pacientes con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico, ya que estos fueron criterios de inclusión en los estudios clínicos principales.
- Justificar por qué en la información farmacológica, información para prescribir e inserto no se hace referencia a incertidumbre sobre posible incremento de MACE, cáncer, infecciones severas y daño hepático severo.
- En IPP e inserto adicionar en:
 - **Contraindicaciones**
 - Infecciones activas clínicamente importantes (por ejemplo: tuberculosis activa).
 - **RAM**
 - Herpes
 - Artralgia
 - **Advertencia**
 - No se debe iniciar el tratamiento con mirikizumab si tiene una infección activa hasta que la infección desaparezca

Como respuesta el interesado allega los datos del estudio de extensión a largo plazo AMAP (I6T-MC-AMAP) estudio de fase 3, abierto, reclutó a pacientes con CU moderada a grave

57

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que habían participado previamente en un estudio ciego (AMBG) y continuaron con mirikizumab en abierto (200 mg SC Q4W). Un análisis intermedio, con un corte de datos del 20 de enero de 2024, demostró que una proporción sustancial de pacientes que lograron la remisión clínica en el estudio anterior (AMBG) mantuvo esta remisión hasta la semana 100 de la extensión AMAP (aproximadamente el 70.1% según el análisis de imputación de no respondedores (NRI). Además, un número significativo de pacientes que habían logrado una respuesta clínica mejoró a remisión clínica (56.1%) o logró/mantuvo la remisión endoscópica (61%) durante el estudio AMAP. El análisis de eventos adversos no identificó nuevas preocupaciones de seguridad.

Un corte a las 152 semanas informa que el 81.6% de los que respondieron en la semana 52 mostraron una respuesta clínica en la semana 152. Las tasas de remisión en la semana 152 para los respondedores de la semana 52 incluyeron: clínica (56.1%), libre de corticosteroides (CSF; 54.5%), endoscópica (61.0%), remisión mucosa histológica-endoscópica (HEMR; 52.6%), sintomática (74.9%) y urgencia intestinal (BU; 58.6%). En la semana 152, el 53.3% de los que respondieron en la semana 52 lograron una mejoría mucosa histológica-endoscópica (HEMI) y el 74.3% lograron una mejoría clínicamente significativa (CMI) en la urgencia intestinal. Entre los remitentes de la semana 52, el 85.4% mostró una respuesta clínica en la semana 152, con remisión clínica (70.1%), CSF (68.9%), endoscópica (72.0%), HEMR (63.4%), sintomática (81.4%) y BU (60.8%). En la semana 152, entre los remitentes de la semana 52, el 64.0% de los pacientes alcanzó HEMI y el 75.6% logró BU CMI. Las reducciones en la frecuencia de las deposiciones, sangrado rectal, BU y dolor abdominal desde la línea de base de inducción hasta la semana 52 se mantuvieron hasta la semana 152 para los que completaron la semana 52. En general, en la población de seguridad, el 7.4% de los pacientes reportaron eventos adversos severos (AEs); el 5.3% suspendió el tratamiento debido a AEs. Los AEs de especial interés incluyeron infección oportunista (1.8%), trastornos hepáticos (3.2%), eventos cerebrocardiovasculares (1.5%) y malignidad (0.3%). Los pacientes con anticuerpos contra el fármaco se redujeron con el tiempo del 23.6% en el año 1 al 3.2% en el año 3.

Más allá de las medidas clínicas, es crucial considerar el impacto del tratamiento en la calidad de vida del paciente, se abordó esto a través del análisis del IBDQ (Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal) y el SF-36 (Encuesta de Salud de Forma Corta de 36 ítems. En múltiples ensayos (AMAN y AMBG), el tratamiento con mirikizumab se asoció con mejoras estadística y clínicamente significativas tanto en las puntuaciones IBDQ (demostrado por tasas de respuesta significativamente mayores en comparación con el placebo, con diferencias de riesgo que alcanzaron el 29.5% [$p < 0.001$] en respondedores a la inducción); como en las puntuaciones SF-36 (en las que se encontró que mayor proporción de pacientes que recibieron mirikizumab mejoraron más de 5 puntos con respecto a la línea de base en la semana 12 y 40, tanto en el componente físico como mental con respecto a los que recibieron placebo.

Justifica el uso de un diseño controlado con placebo basándose en las directrices regulatorias de otras agencias reguladoras y los enfoques utilizados por otros patrocinadores. Argumenta que la inclusión de un comparador activo habría requerido un

tamaño de muestra sustancialmente mayor y una duración del estudio más prolongada. Menciona que otras terapias para la CU han utilizado diseños controlados con placebo en sus ensayos clínicos fundamentales.

Como se solicita el interesado nos explica el Criterio de Valoración Principal de los estudios (AMAN y AMBG): Remisión clínica, basada en la Puntuación de Mayo Modificada (MMS).

- Definición de Remisión (Basada en MMS):
 - Subpuntuación SF (Frecuencia de las Heces) = 0, O SF = 1 con una disminución ≥ 1 punto desde el inicio
 - Y Subpuntuación RB (Sangrado Rectal) = 0
 - Y Subpuntuación ES (Subpuntuación Endoscópica) = 0 o 1 (excluyendo friabilidad)

Justificación para la MMS: enfatiza que la remisión clínica definida usando la MMS y estas medidas de subpuntuación ha sido previamente aceptada por las agencias reguladoras como un criterio de valoración en ensayos clínicos exitosos para tratamientos de CU. También argumentan que la MMS es un criterio de valoración *compuesto*, lo que significa que captura la eficacia en términos *tanto* de la mejora de los síntomas informados por el paciente (SF y RB) como de la evaluación endoscópica objetiva de la actividad de la enfermedad inflamatoria (ES).

Justificación de la Subpuntuación Endoscópica (ES): La respuesta destaca que una ES de 0 o 1 (excluyendo friabilidad) se recomienda en las guías de las agencias reguladoras. La decisión de excluir la friabilidad (sangrado fácil durante la endoscopia) se basa en la comprensión de que su presencia no es consistente con la verdadera remisión clínica. La presencia de friabilidad sugiere inflamación activa.

El interesado responde en otro apartado que reconoce riesgos de infecciones graves y daño hepático por lo que actualiza su información para prescribir y su inserto.

También el interesado presenta un ajuste en la indicación propuesta: *Omvoh® está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.*

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

Composición: Cada vial contiene 300 mg/15mL (20 mg/mL) de mirikizumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión.

Indicaciones:

59

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

OmvoH® está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Infecciones activas clínicamente importantes (tuberculosis activa).

Precauciones y advertencias:

Reacciones graves de hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con la administración de mirikizumab. Si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave, suspender mirikizumab de inmediato e iniciar el tratamiento adecuado.

Infecciones

Mirikizumab puede aumentar el riesgo de infección grave. No se debe iniciar el tratamiento con mirikizumab en pacientes con infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o esté tratada adecuadamente. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con mirikizumab en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recurrente. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica si presentan signos o síntomas de infección aguda o crónica clínicamente importante. Si se desarrolla una infección grave, se debe considerar la discontinuación de mirikizumab hasta que la infección se resuelva.

Evaluación previa al tratamiento de la tuberculosis

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección por tuberculosis (TB).

En los pacientes tratados con mirikizumab se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. Se debe considerar la administración de un tratamiento anti-TB antes de iniciar el tratamiento en pacientes con antecedentes de TB latente o activa en los que no pueda confirmarse un curso de tratamiento adecuado

Elevación de las enzimas hepáticas

Se produjeron casos de lesión hepática inducida por fármacos (incluyendo un caso que cumple los criterios de la Ley de Hy) en pacientes que recibían mirikizumab en ensayos clínicos. Se deberían evaluar las enzimas hepáticas y la bilirrubina al inicio y mensualmente durante la inducción (incluyendo el periodo de inducción extendido, si procede). A continuación, las enzimas hepáticas y la bilirrubina se deberían controlar (cada 1 - 4 meses) de acuerdo con la práctica estándar para el manejo del paciente y según esté clínicamente indicado. Si se observan aumentos en la alanina aminotransferasa (ALT) o la aspartato aminotransferasa (AST) y se sospecha una lesión hepática inducida por fármacos, se debe discontinuar el tratamiento con mirikizumab hasta que se descarte este diagnóstico

Immunizaciones

Evitar el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos en pacientes tratados con mirikizumab. No hay datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas elaboradas con o sin microbios vivos.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos:

Tabla 1: Reacciones adversas a medicamentos de estudios controlados con placebo en pacientes con colitis ulcerativa

Clasificación por órganos y sistemas Término	Muy frecuente ≥ 10 %	Frecuente ≥1% y <10%	Poco frecuente ≥0,1% y <1%
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración			
Reacciones en el lugar de la inyección ^a		X	
Trastornos del sistema inmunitario			
Reacción de hipersensibilidad relacionada con la infusión			X
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia		X	
Infecciones e infestaciones			
Infecciones de las vías respiratorias Superiores		X	
Herpes zóster			X
Investigaciones			
Aumento de la alanina aminotransferasa			X
Aumento de la aspartato aminotransferasa			X
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza		X	
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea		X	

^a Reportado en el estudio de mantenimiento con mirikizumab

Inmunogenicidad

A los 12 meses de tratamiento, hasta el 23 % de los pacientes tratados con mirikizumab desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales eran de título bajo y dieron positivo en las pruebas de actividad neutralizante. Los títulos de anticuerpos más elevados en aproximadamente el 2 % de los sujetos tratados con mirikizumab se asociaron con concentraciones séricas de mirikizumab más bajas y una respuesta clínica reducida. No se encontró ninguna asociación entre los anticuerpos antimirikizumab y la hipersensibilidad o los eventos relacionados con la inyección.

Sobredosis

En ensayos clínicos se han administrado dosis de mirikizumab de hasta 2400 mg por vía intravenosa y hasta 500 mg por vía subcutánea sin toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, monitorear al paciente en búsqueda de cualquier signo o síntoma de reacciones adversas e iniciar, de inmediato, el tratamiento sintomático adecuado.

Interacciones:

Terapias concomitantes

En los estudios sobre colitis ulcerativa, el uso concomitante de corticosteroides o inmunomoduladores orales no influyó en la seguridad de mirikizumab.

Los análisis de datos farmacocinéticos poblacionales indicaron que el aclaramiento de mirikizumab no se vio afectado por la administración concomitante de 5-ASAs, corticosteroides o inmunomoduladores orales (azatioprina, mercaptopurina, tioguanina y metotrexato) en pacientes con colitis ulcerativa.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

El régimen de dosis de Omvoh® recomendado consta de 2 partes:

Una dosis de inducción de 300 mg de Omvoh® en infusión intravenosa durante al menos 30 minutos en la semana 0, semana 4 y semana 8.

Una dosis de mantenimiento de 200 mg de Omvoh® inyectados por vía subcutánea cada 4 semanas, a partir de la semana 12.

Evalúe a los pacientes después de la dosis de inducción de 12 semanas y, si hay una respuesta terapéutica adecuada, pase a la dosis de mantenimiento. Si los pacientes no presentan una respuesta terapéutica adecuada en la semana 12 de la dosis de inducción, considerar la posibilidad de continuar la dosis con 300 mg de Omvoh® mediante infusión intravenosa en las semanas 12, 16 y 20. Si se consigue un beneficio terapéutico con el tratamiento intravenoso adicional, los pacientes pueden iniciar la dosificación subcutánea de mantenimiento de Omvoh® cada 4 semanas, a partir de la semana 24. Suspender Omvoh® en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico en la semana 24.

Los pacientes con pérdida de respuesta terapéutica durante el tratamiento de mantenimiento pueden recibir 300 mg de Omvoh® mediante infusión intravenosa cada 4 semanas, hasta un total de 3 dosis. Si se consigue un beneficio clínico con este tratamiento intravenoso adicional, los pacientes pueden reanudar la dosis subcutánea de Omvoh® cada 4 semanas.

Forma de administración: dosis de inducción- administración intravenosa

Dilución de Omvoh® para preparar la solución para infusión

1. Cada vial es de un solo uso.
2. Preparar la solución de infusión utilizando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la solución preparada.
3. Inspeccionar el contenido del vial. La solución debe ser transparente, incolora a ligeramente amarilla, libre de partículas visibles.
4. Extraer 15 ml del vial de Omvoh® (300 mg) utilizando una aguja de tamaño adecuado (se recomienda de calibre 18 a 21) y transferirlos a la bolsa de infusión. Mirikizumab

solo debe diluirse en bolsas de infusión (el tamaño de la bolsa oscila entre 50 y 250 ml) que contengan solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 % O solución inyectable de dextrosa o glucosa al 5 %. No diluir la solución de perfusión con otras soluciones ni infundir de manera concomitante con otros electrolitos o medicamentos.

5. Invertir suavemente la bolsa de infusión para mezclar. No agitar la bolsa preparada.

Administración de la solución de Omvoh®

6. Conectar el equipo de administración intravenosa (línea de infusión) a la bolsa de infusión preparada y purgar la línea. Administrar la infusión durante al menos 30 minutos.
7. Al final de la infusión, para asegurar que se administra una dosis completa, la línea de infusión debe lavarse con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % o solución inyectable de dextrosa o glucosa al 5 %. El lavado debe administrarse a la misma velocidad de infusión que la utilizada para la administración de Omvoh®. El tiempo necesario para purgar la solución de mirikizumab de la línea de infusión es adicional al tiempo mínimo de infusión de 30 minutos.

Forma de administración: dosis de mantenimiento- administración subcutánea

El régimen de dosis de mantenimiento recomendado de Omvoh® es de 200 mg inyectados por vía subcutánea cada 4 semanas después de finalizar la dosis de inducción. Una dosis completa son dos jeringas prellenadas de 100 mg o dos plumas prellenadas de 100 mg.

En caso de omisión de una dosis, indique a los pacientes que se inyecten lo antes posible. De ahí en adelante, reanudar la dosificación cada 4 semanas.

Los pacientes pueden autoinyectarse Omvoh® luego de recibir capacitación en técnicas de inyección subcutánea.

Las zonas de inyección son el abdomen, el muslo y la parte posterior del brazo. Indique a los pacientes que se deben inyectar en un lugar diferente cada vez. Por ejemplo, si la primera inyección fue en el abdomen, la segunda inyección, para completar una dosis completa, podría ser en otra zona del abdomen.

La pluma o la jeringa prellenadas de Omvoh® deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No utilizar Omvoh® si está turbio o hay partículas visibles.

Poblaciones específicas

Edad, sexo, peso, raza, etnia

El análisis farmacocinético poblacional mostró que la edad, el sexo, el peso o la raza/etnia no tuvieron un efecto significativo en la farmacocinética de mirikizumab.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios de farmacología clínica específicos para evaluar los efectos de la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática en la farmacocinética de mirikizumab.

El análisis farmacocinético poblacional mostró que el aclaramiento de creatinina (rango de 36,2 a 291 mL/min) o la bilirrubina total (rango de 1,5 a 29 µmol/L) no afectaron la farmacocinética de mirikizumab.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios de toxicidad para el desarrollo en monas gestantes no revelaron efectos adversos para el desarrollo del feto o del lactante. No existen datos suficientes en humanos para establecer la seguridad de mirikizumab durante el embarazo. Mirikizumab solo debe utilizarse en el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre o el feto.

Lactancia

Se desconoce si mirikizumab se excreta en la leche humana o se absorbe de manera sistemática tras su ingestión. Administrar mirikizumab a mujeres lactantes solo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se conocen efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas asociados al uso de mirikizumab.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.1.13.0.N20

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L04AC24	MIRIKIZUMAB	SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN	300 mg / 15 mL (Vial)

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar inserto versión CDS20221216-PTC V 2.0 (18Jul24) y la información para Prescribir versión CDS20221216-PTC V 2.0 (18Jul24) allegados mediante Radicado 20241207344.

En cuanto a la declaración de nueva entidad química con protección de datos la Sala encuentra que: De acuerdo con el literal b del artículo 4 del Decreto 2085 de 2022 **“Artículo 4º. La protección a la que se refiere este decreto no aplica en los siguientes casos: ... literal b) Cuando la nueva entidad química cuyo Registro Sanitario se solicita es similar a otra que haya sido autorizada y comercializada en Colombia y haya expirado el período de protección del artículo tercero”.**

La Sala considera que mirikizumab es similar a risankizumab y guselkumab, con quienes comparte mecanismo de acción y actividad farmacológica, a los que les venció la protección 27/07/2025 y 02/10/2024 respectivamente.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.0 del producto Omvoh 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 OMVOH® 100mg/mL

Expediente : 20252934
Radicado : 20231099787 / 20241207338
Fecha : 15/08/2024
Interesado : ELI LILLY INTERAMERICA INC

Composición: Cada pluma precargada contiene 100 mg/mL de mirikizumab
Cada jeringa precargada contiene 100 mg/mL de mirikizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Omvoh® está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024010169 emitido mediante Acta No. 11 de 2024 numeral 3.1.2.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con 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 CDS20221216-PTC V 2.0 (18Jul24) allegado mediante radicado 20241207338
- Información para Prescribir versión CDS20221216-PTC V 2.0 (18Jul24) allegado mediante radicado 20241207338
- Instructivo de uso versión CDL20230731-PTC V2.0 (30Jul24) allegado mediante radicado 20241207338

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231099787 / 20241207338 se da respuesta al Auto No. 2024010169 emitido mediante Acta No. 11 de 2024 numeral 3.1.2.3. SEMNNIMB para el principio activo mirikizumab en solución inyectable pluma y jeringa precargada con 100 mg en 1 ml (Omvoh®). Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, aprobación de inserto e ipp versión CDS20221216-PTC V 2.0 (18Jul24) allegado mediante Radicado 20241207338.

La Sala requirió al interesado en lo siguiente:

- Presentar información con mayor tiempo de seguimiento que permita disminuir la incertidumbre en relación con la duración del mantenimiento del efecto benéfico y posibles efectos adversos que requieren mayor tiempo de observación para su detección, como por ejemplo neoplasias, infecciones oportunistas, depresión, insuficiencia hepática, eventos cardiovasculares mayores (MACE), teniendo en cuenta las 5 muertes que se presentaron entre los pacientes que recibieron mirikizumab en los estudios con CU y las 11 en los estudios de pacientes con psoriasis, 3 de las cuales fueron consideradas como posiblemente relacionadas con mirikizumab (infarto agudo de miocardio (IAM), linfoma, cáncer de colon metastásico).
- Presentar evaluaciones integrales del efecto de mirikizumab en la calidad de vida de los pacientes con colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, para evidenciar si las diferencias superan la mínima clínicamente importante.
- Justificar el no uso de comparador activo en los estudios clínicos principales.
- Presentar la validación del criterio de remisión utilizado como variable primaria en los estudios que son el soporte clínico principal para la indicación solicitada.
- Justificar la no inclusión de restricción de la indicación a pacientes con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico, ya que estos fueron criterios de inclusión en los estudios clínicos principales.
- Justificar por qué en la información farmacológica, información para prescribir e inserto no se hace referencia a incertidumbre sobre posible incremento de MACE, cáncer, infecciones severas y daño hepático severo.
- En IPP e inserto adicionar en:

66

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Contraindicaciones**
 - Infecciones activas clínicamente importantes (por ejemplo: tuberculosis activa).
 - RAM
 - Herpes
 - Artralgia
- **Advertencia**
 - No se debe iniciar el tratamiento con mirikizumab si tiene una infección activa hasta que la infección desaparezca

Como respuesta el interesado allega los datos del estudio de extensión a largo plazo AMAP (I6T-MC-AMAP) estudio de fase 3, abierto, reclutó a pacientes con CU moderada a grave que habían participado previamente en un estudio ciego (AMBG) y continuaron con mirikizumab en abierto (200 mg SC Q4W). Un análisis intermedio, con un corte de datos del 20 de enero de 2024, demostró que una proporción sustancial de pacientes que lograron la remisión clínica en el estudio anterior (AMBG) mantuvo esta remisión hasta la semana 100 de la extensión AMAP (aproximadamente el 70.1% según el análisis de imputación de no respondedores (NRI). Además, un número significativo de pacientes que habían logrado una respuesta clínica mejoró a remisión clínica (56.1%) o logró/mantuvo la remisión endoscópica (61%) durante el estudio AMAP. El análisis de eventos adversos no identificó nuevas preocupaciones de seguridad.

Un corte a las 152 semanas informa que el 81.6% de los que respondieron en la semana 52 mostraron una respuesta clínica en la semana 152. Las tasas de remisión en la semana 152 para los respondedores de la semana 52 incluyeron: clínica (56.1%), libre de corticosteroides (CSF; 54.5%), endoscópica (61.0%), remisión mucosa histológica-endoscópica (HEMR; 52.6%), sintomática (74.9%) y urgencia intestinal (BU; 58.6%). En la semana 152, el 53.3% de los que respondieron en la semana 52 lograron una mejoría mucosa histológica-endoscópica (HEMI) y el 74.3% lograron una mejoría clínicamente significativa (CMI) en la urgencia intestinal. Entre los remitentes de la semana 52, el 85.4% mostró una respuesta clínica en la semana 152, con remisión clínica (70.1%), CSF (68.9%), endoscópica (72.0%), HEMR (63.4%), sintomática (81.4%) y BU (60.8%). En la semana 152, entre los remitentes de la semana 52, el 64.0% de los pacientes alcanzó HEMI y el 75.6% logró BU CMI. Las reducciones en la frecuencia de las deposiciones, sangrado rectal, BU y dolor abdominal desde la línea de base de inducción hasta la semana 52 se mantuvieron hasta la semana 152 para los que completaron la semana 52. En general, en la población de seguridad, el 7.4% de los pacientes reportaron eventos adversos severos (AEs); el 5.3% suspendió el tratamiento debido a AEs. Los AEs de especial interés incluyeron infección oportunista (1.8%), trastornos hepáticos (3.2%), eventos cerebrocardiovasculares (1.5%) y malignidad (0.3%). Los pacientes con anticuerpos contra el fármaco se redujeron con el tiempo del 23.6% en el año 1 al 3.2% en el año 3.

Más allá de las medidas clínicas, es crucial considerar el impacto del tratamiento en la calidad de vida del paciente, se abordó esto a través del análisis del IBDQ (Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal) y el SF-36 (Encuesta de Salud de Forma Corta de 36

67

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ítems. En múltiples ensayos (AMAN y AMBG), el tratamiento con mirikizumab se asoció con mejoras estadística y clínicamente significativas tanto en las puntuaciones IBDQ (demostrado por tasas de respuesta significativamente mayores en comparación con el placebo, con diferencias de riesgo que alcanzaron el 29.5% [$p < 0.001$] en respondedores a la inducción); como en las puntuaciones SF-36 (en las que se encontró que mayor proporción de pacientes que recibieron mirikizumab mejoraron más de 5 puntos con respecto a la línea de base en la semana 12 y 40, tanto en el componente físico como mental con respecto a los que recibieron placebo).

Justifica el uso de un diseño controlado con placebo basándose en las directrices reglamentarias de otras agencias reguladoras y los enfoques utilizados por otros patrocinadores. Argumenta que la inclusión de un comparador activo habría requerido un tamaño de muestra sustancialmente mayor y una duración del estudio más prolongada. Menciona que otras terapias para la CU han utilizado diseños controlados con placebo en sus ensayos clínicos fundamentales.

Como se solicita el interesado nos explica el Criterio de Valoración Principal de los estudios (AMAN y AMBG): Remisión clínica, basada en la Puntuación de Mayo Modificada (MMS).

- Definición de Remisión (Basada en MMS):
 - Subpuntuación SF (Frecuencia de las Heces) = 0, O SF = 1 con una disminución ≥ 1 punto desde el inicio
 - Y Subpuntuación RB (Sangrado Rectal) = 0
 - Y Subpuntuación ES (Subpuntuación Endoscópica) = 0 o 1 (excluyendo friabilidad)

Justificación para la MMS: enfatiza que la remisión clínica definida usando la MMS y estas medidas de subpuntuación ha sido previamente aceptada por las agencias reguladoras como un criterio de valoración en ensayos clínicos exitosos para tratamientos de CU. También argumentan que la MMS es un criterio de valoración *compuesto*, lo que significa que captura la eficacia en términos *tanto* de la mejora de los síntomas informados por el paciente (SF y RB) como de la evaluación endoscópica objetiva de la actividad de la enfermedad inflamatoria (ES).

Justificación de la Subpuntuación Endoscópica (ES): La respuesta destaca que una ES de 0 o 1 (excluyendo friabilidad) se recomienda en las guías de las agencias reguladoras. La decisión de excluir la friabilidad (sangrado fácil durante la endoscopia) se basa en la comprensión de que su presencia no es consistente con la verdadera remisión clínica. La presencia de friabilidad sugiere inflamación activa.

El interesado responde en otro apartado que reconoce riesgos de infecciones graves y daño hepático por lo que actualiza su información para prescribir y su inserto.

También el interesado presenta un ajuste en la indicación propuesta: *Omvoh® está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.*

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

Composición: Cada pluma precargada contiene 100 mg/mL de mirikizumab
Cada jeringa precargada contiene 100 mg/mL de mirikizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Omvoh® está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Infecciones activas clínicamente importantes (tuberculosis activa).

Precauciones y advertencias:

Reacciones graves de hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con la administración de mirikizumab. Si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave, suspender mirikizumab de inmediato e iniciar el tratamiento adecuado.

Infecciones

Mirikizumab puede aumentar el riesgo de infección grave. No se debe iniciar el tratamiento con mirikizumab en pacientes con infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o esté tratada adecuadamente. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con mirikizumab en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recurrente. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica si presentan signos o síntomas de infección aguda o crónica clínicamente importante. Si se desarrolla una infección grave, se debe considerar la discontinuación de mirikizumab hasta que la infección se resuelva.

Evaluación previa al tratamiento de la tuberculosis

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección por tuberculosis (TB).

En los pacientes tratados con mirikizumab se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. Se debe considerar la administración de un tratamiento anti-TB antes de iniciar el tratamiento en pacientes con

antecedentes de TB latente o activa en los que no pueda confirmarse un curso de tratamiento adecuado

Elevación de las enzimas hepáticas

Se produjeron casos de lesión hepática inducida por fármacos (incluyendo un caso que cumple los criterios de la Ley de Hy) en pacientes que recibían mirikizumab en ensayos clínicos. Se deberían evaluar las enzimas hepáticas y la bilirrubina al inicio y mensualmente durante la inducción (incluyendo el periodo de inducción extendido, si procede). A continuación, las enzimas hepáticas y la bilirrubina se deberían controlar (cada 1 - 4 meses) de acuerdo con la práctica estándar para el manejo del paciente y según esté clínicamente indicado. Si se observan aumentos en la alanina aminotransferasa (ALT) o la aspartato aminotransferasa (AST) y se sospecha una lesión hepática inducida por fármacos, se debe discontinuar el tratamiento con mirikizumab hasta que se descarte este diagnóstico

Inmunizaciones

Evitar el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos en pacientes tratados con mirikizumab. No hay datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas elaboradas con o sin microbios vivos.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos:

Tabla 1: Reacciones adversas a medicamentos de estudios controlados con placebo en pacientes con colitis ulcerativa

Clasificación por órganos y sistemas Término	Muy frecuente ≥ 10 %	Frecuente ≥1% y <10%	Poco frecuente ≥0,1% y <1%
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración			
Reacciones en el lugar de la inyección ^a		X	
Trastornos del sistema inmunitario			
Reacción de hipersensibilidad relacionada con la infusión			X
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia		X	
Infecciones e infestaciones			
Infecciones de las vías respiratorias Superiores		X	
Herpes zóster			X
Investigaciones			
Aumento de la alanina aminotransferasa			X
Aumento de la aspartato aminotransferasa			X
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza		X	
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea		X	

^a Reportado en el estudio de mantenimiento con mirikizumab

Inmunogenicidad

70

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

A los 12 meses de tratamiento, hasta el 23 % de los pacientes tratados con mirikizumab desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales eran de título bajo y dieron positivo en las pruebas de actividad neutralizante. Los títulos de anticuerpos más elevados en aproximadamente el 2 % de los sujetos tratados con mirikizumab se asociaron con concentraciones séricas de mirikizumab más bajas y una respuesta clínica reducida. No se encontró ninguna asociación entre los anticuerpos antimirikizumab y la hipersensibilidad o los eventos relacionados con la inyección.

Sobredosis

En ensayos clínicos se han administrado dosis de mirikizumab de hasta 2400 mg por vía intravenosa y hasta 500 mg por vía subcutánea sin toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, monitorear al paciente en búsqueda de cualquier signo o síntoma de reacciones adversas e iniciar, de inmediato, el tratamiento sintomático adecuado.

Interacciones:

Terapias concomitantes

En los estudios sobre colitis ulcerativa, el uso concomitante de corticosteroides o inmunomoduladores orales no influyó en la seguridad de mirikizumab.

Los análisis de datos farmacocinéticos poblacionales indicaron que el aclaramiento de mirikizumab no se vio afectado por la administración concomitante de 5-ASAs, corticoesteroides o inmunomoduladores orales (azatioprina, mercaptopurina, tioguanina y metotrexato) en pacientes con colitis ulcerativa.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

El régimen de dosis de Omvoh® recomendado consta de 2 partes:

Una dosis de inducción de 300 mg de Omvoh® en infusión intravenosa durante al menos 30 minutos en la semana 0, semana 4 y semana 8.

Una dosis de mantenimiento de 200 mg de Omvoh® inyectados por vía subcutánea cada 4 semanas, a partir de la semana 12.

Evalúe a los pacientes después de la dosis de inducción de 12 semanas y, si hay una respuesta terapéutica adecuada, pase a la dosis de mantenimiento. Si los pacientes no presentan una respuesta terapéutica adecuada en la semana 12 de la dosis de inducción, considerar la posibilidad de continuar la dosis con 300 mg de Omvoh® mediante infusión intravenosa en las semanas 12, 16 y 20. Si se consigue un beneficio terapéutico con el tratamiento intravenoso adicional, los pacientes pueden iniciar la dosificación subcutánea de mantenimiento de Omvoh® cada 4 semanas, a partir de la semana 24. Suspender Omvoh® en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico en la semana 24.

Los pacientes con pérdida de respuesta terapéutica durante el tratamiento de mantenimiento pueden recibir 300 mg de Omvoh® mediante infusión intravenosa cada 4 semanas, hasta un total de 3 dosis. Si se consigue un beneficio clínico con este tratamiento intravenoso adicional, los pacientes pueden reanudar la dosis subcutánea de Omvoh® cada 4 semanas.

Forma de administración: dosis de inducción- administración intravenosa

Dilución de Omvoh® para preparar la solución para infusión

1. Cada vial es de un solo uso.
2. Preparar la solución de infusión utilizando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la solución preparada.
3. Inspeccionar el contenido del vial. La solución debe ser transparente, incolora a ligeramente amarilla, libre de partículas visibles.
4. Extraer 15 ml del vial de Omvoh® (300 mg) utilizando una aguja de tamaño adecuado (se recomienda de calibre 18 a 21) y transferirlos a la bolsa de infusión. Mirikizumab solo debe diluirse en bolsas de infusión (el tamaño de la bolsa oscila entre 50 y 250 ml) que contengan solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 % O solución inyectable de dextrosa o glucosa al 5 %. No diluir la solución de perfusión con otras soluciones ni infusionar de manera concomitante con otros electrolitos o medicamentos.
5. Invertir suavemente la bolsa de infusión para mezclar. No agitar la bolsa preparada.

Administración de la solución de Omvoh®

6. Conectar el equipo de administración intravenosa (línea de infusión) a la bolsa de infusión preparada y purgar la línea. Administrar la infusión durante al menos 30 minutos.
7. Al final de la infusión, para asegurar que se administra una dosis completa, la línea de infusión debe lavarse con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % o solución inyectable de dextrosa o glucosa al 5 %. El lavado debe administrarse a la misma velocidad de infusión que la utilizada para la administración de Omvoh®. El tiempo necesario para purgar la solución de mirikizumab de la línea de infusión es adicional al tiempo mínimo de infusión de 30 minutos.

Forma de administración: dosis de mantenimiento- administración subcutánea

El régimen de dosis de mantenimiento recomendado de Omvoh® es de 200 mg inyectados por vía subcutánea cada 4 semanas después de finalizar la dosis de inducción. Una dosis completa son dos jeringas prellenadas de 100 mg o dos plumas prellenadas de 100 mg.

En caso de omisión de una dosis, indique a los pacientes que se inyecten lo antes posible. De ahí en adelante, reanudar la dosificación cada 4 semanas.

Los pacientes pueden autoinyectarse Omvoh® luego de recibir capacitación en técnicas de inyección subcutánea.

Las zonas de inyección son el abdomen, el muslo y la parte posterior del brazo. Indique a los pacientes que se deben inyectar en un lugar diferente cada vez. Por ejemplo, si la primera inyección fue en el abdomen, la segunda inyección, para completar una dosis completa, podría ser en otra zona del abdomen.

La pluma o la jeringa prellenadas de Omvoh® deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No utilizar Omvoh® si está turbio o hay partículas visibles.

Poblaciones específicas

Edad, sexo, peso, raza, etnia

El análisis farmacocinético poblacional mostró que la edad, el sexo, el peso o la raza/etnia no tuvieron un efecto significativo en la farmacocinética de mirikizumab.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios de farmacología clínica específicos para evaluar los efectos de la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática en la farmacocinética de mirikizumab.

El análisis farmacocinético poblacional mostró que el aclaramiento de creatinina (rango de 36,2 a 291 mL/min) o la bilirrubina total (rango de 1,5 a 29 µmol/L) no afectaron la farmacocinética de mirikizumab.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios de toxicidad para el desarrollo en monas gestantes no revelaron efectos adversos para el desarrollo del feto o del lactante. No existen datos suficientes en humanos para establecer la seguridad de mirikizumab durante el embarazo. Mirikizumab solo debe utilizarse en el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre o el feto.

Lactancia

Se desconoce si mirikizumab se excreta en la leche humana o se absorbe de manera sistemática tras su ingestión. Administrar mirikizumab a mujeres lactantes solo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se conocen efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas asociados al uso de mirikizumab.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.1.13.0.N20

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
-----	------------------	--------------------	---------------

L04AC24	MIRIKIZUMAB	SOLUCIÓN INYECTABLE	100 mg / 1 mL (jeringa y pluma precargada)
---------	-------------	---------------------	---

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar inserto versión CDS20221216-PTC V 2.0 (18Jul24), la información para Prescribir versión CDS20221216-PTC V 2.0 (18Jul24) y el instructivo de uso versión CDL20230731-PTC V2.0 (30Jul24) allegado mediante radicado 20241207338.

En cuanto a la declaración de nueva entidad química con protección de datos la Sala encuentra que: De acuerdo con el literal b del artículo 4 del Decreto 2085 de 2022 **“Artículo 4°. La protección a la que se refiere este decreto no aplica en los siguientes casos: ... literal b) Cuando la nueva entidad química cuyo Registro Sanitario se solicita es similar a otra que haya sido autorizada y comercializada en Colombia y haya expirado el período de protección del artículo tercero”.**

La Sala considera que mirikizumab es similar a risankizumab y guselkumab, con quienes comparte mecanismo de acción y actividad farmacológica, a los que les venció la protección 27/07/2025 y 02/10/2024 respectivamente.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.0 del producto Omvoh 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. LUNSUMIO® MOSUNETUZUMAB 1 mg/mL

Expediente : 20253813
 Radicado : 20231112509 / 20241234247
 Fecha : 11/09/2024

Interesado : F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD.

Composición: Cada vial contiene 1 mg/mL de Mosunetuzumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024012311 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral 3.1.2.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con 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 3.0 Jul 2024 allegados mediante radicado 20241234247.
- Información para Prescribir versión CDS 3.0 Jul 2024 allegados mediante radicado 20241234247.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231112509 / 20241234247 se presenta respuesta al Auto No. 2024012311 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral 3.1.2.3. SEMNNIMB para el principio activo mosunetuzumab en concentrado para solución para infusión vial 1 mg/mL (Lunsumio®); para continuar con la evaluación farmacológica en la indicación “...en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) recidivante o resistente que hayan recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos”, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002 y aprobación de inserto e información para prescribir versión CDS 3.0 Jul 2024 allegados mediante Radicado 20241234247.

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

Con relación a la respuesta al auto, la Sala encuentra que el interesado no aporta información clínica adicional sobre la eficacia y seguridad del medicamento diferente a un corte con mayor tiempo de seguimiento del estudio NCT02500407, señalando lo siguiente:

75

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Los datos presentados ante la autoridad sanitaria de Colombia para la indicación solicitada han sido previamente evaluados por agencias regulatorias de referencia, las cuales otorgaron autorización de comercialización condicionada a la presentación de estudios confirmatorios postcomercialización.
- Si bien reconoce que el diseño del estudio clínico de un solo brazo presenta limitaciones inherentes, argumenta que el curso clínico predecible de la enfermedad, la representatividad de la población incluida en el estudio, la alta necesidad médica no satisfecha en pacientes con linfoma folicular recidivante o refractario (LF R/R) con al menos dos terapias previas y opciones limitadas de tratamiento, así como los resultados clínicos prometedores observados, fundamentan la solicitud de autorización de comercialización de mosunetuzumab para la indicación propuesta.

La Sala considera que los desenlaces de tiempo a evento en estudios no comparativos tienen un valor interpretativo limitado y son de carácter descriptivo; actualmente se encuentra en curso un estudio confirmatorio de fase III (GO42909), el cual evalúa la combinación de mosunetuzumab con lenalidomida frente a rituximab con lenalidomida en pacientes con LF R/R tras al menos una terapia sistémica previa, siendo la supervivencia libre de progresión (SVSP) el desenlace primario de eficacia y la sobrevida global un desenlace secundario.

La Sala encuentra que, si bien los resultados del estudio indican actividad antitumoral, considera que persiste la ausencia de evidencia robusta que respalde la eficacia y seguridad de Lunsumio® (mosunetuzumab), lo que impide valorar adecuadamente su efecto con un nivel de evidencia suficiente para la indicación solicitada.

A la fecha, los datos clínicos disponibles provienen de un estudio de fase I/II seguido de un estudio de fase III no comparativo y con múltiples cohortes (GO29781), las comparaciones indirectas aportadas por el solicitante no permiten cuantificar con precisión el valor terapéutico del producto frente a las alternativas existentes, debido a los importantes sesgos metodológicos inherentes a su diseño.

Adicionalmente, la ausencia de comparaciones directas con los tratamientos actualmente disponibles (como rituximab más lenalidomida) y el perfil de seguridad del medicamento, destacando una incidencia de eventos adversos de grado mayor o igual a 3 en el 70% de los pacientes y de eventos adversos graves en aproximadamente el 46.7%, sugieren un balance beneficio/riesgo incierto.

En consecuencia, la Sala considera prudente esperar resultados del estudio confirmatorio en curso y recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto Lunsumio® (mosunetuzumab) en la indicación: *“... pacientes con linfoma folicular recidivante o refractario que hayan recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos”*.

3.1.2.8 SPEVIGO®

Expediente : 20254506
Radicado : 20231122190 / 20241250851
Fecha : 27/09/2024
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Composición: Espesolimab 60,0 mg/mL

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión intravenosa

Indicaciones:

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024013268 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral 3.1.2.4. SEMNNIMB, con el fin de continuar con 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 2022MAR23_V01, allegado mediante radicado No. 20241250851
- Información para prescribir versión V_01 DEL 23 DE MARZO DE 2022 allegada mediante radicado No. 20241250851

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231122190 / 20241250851 el interesado da respuesta al concepto del Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.4., para el producto Spevigo®, principio activo espesolimab, en presentación de 7.5 mL de un concentrado para solución para infusión de 60 mg/mL en la indicación “...para el tratamiento de brotes agudos en pacientes adultos con psoriasis pustulosa generalizada”.

El interesado informa que la eficacia y la seguridad de espesolimab en el tratamiento de los brotes agudos de PPG (Psoriasis Pustulosa Generalizada) se establecieron con los resultados del estudio clínico principal NCT03782792 (Effisayil 1 - 1368-0013) de fase II, presentado en el expediente inicial, en el que se proporciona evidencia de la eficacia y las principales evidencias de la seguridad de espesolimab en el tratamiento de los brotes agudos de PPG. Plantea que para una evaluación integral de la seguridad de espesolimab hay que tener en cuenta los datos de más de 400 pacientes y de más de 220 voluntarios sanos que recibieron al menos 1 dosis de espesolimab (i.v) en 17 estudios clínicos. Adicionalmente, se resumen datos de farmacovigilancia post-comercialización que incluye

77

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

una cantidad estimada de 1420 pacientes expuestos (PBRER - septiembre de 2022 a febrero de 2024).

Se plantea que se utilizó un diseño comparativo con placebo sobre la base de los comentarios recibidos de agencias reguladoras de referencias, por ello no se incluyó un grupo de control activo, dado que no había un fármaco aprobado para el tratamiento de los brotes agudos de PPG. Esto en razón a que la psoriasis pustulosa generalizada es una enfermedad distinta de la psoriasis en placas (psoriasis vulgaris), actualmente existen marcadores bioquímicos y moleculares que permiten su diagnóstico.

Se plantea que no es factible realizar un estudio aleatorizado, comparativo con placebo de fase III adicional con espesolimab debido a la baja incidencia de esta patología PPG (1/100.000).

Por lo anterior la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Espesolimab 60,0 mg/mL

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión intravenosa

Indicaciones:

Espesolimab (Spevigo®) está indicado como medicamento alternativo para el tratamiento de brotes agudos en pacientes adultos con psoriasis pustulosa generalizada que no han respondido satisfactoriamente a corticosteroides.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Infecciones

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

En pacientes con infección crónica o antecedentes de infección recurrente, es necesario considerar los riesgos potenciales y los beneficios clínicos previstos del tratamiento antes de prescribir SPEVIGO®. En pacientes con cualquier infección activa clínicamente

78

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

importante, el tratamiento con SPEVIGO® no debe iniciarse hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente. Es necesario indicar a los pacientes que deben consultar al médico si aparecen signos o síntomas de infección clínicamente importante luego del tratamiento con SPEVIGO®.

Evaluación de tuberculosis antes del tratamiento

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

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

Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión

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

Si un paciente presenta signos de anafilaxis u otra hipersensibilidad seria, SPEVIGO® debe interrumpirse de inmediato, y debe iniciarse un tratamiento adecuado.

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

Inmunizaciones

No se han realizado estudios específicos en pacientes que han recibido vacunas elaboradas con virus vivos o bacterias vivas recientemente. El intervalo entre la vacunación con organismos vivos y el inicio del tratamiento con SPEVIGO® debe ser de un mínimo de 4 semanas. Las vacunas con organismos vivos no deben administrarse por un periodo mínimo de 16 semanas tras el tratamiento con SPEVIGO®.

Neuropatía periférica

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

Excipientes

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

Tabla 1 Resumen de reacciones adversas

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

*No informado en el estudio Effisayil-1.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Durante el período de 1 semana comparado con placebo en el estudio Effisayil-1, se informaron infecciones en el 17,1% de los pacientes tratados con SPEVIGO® en comparación con el 5,6% de los pacientes tratados con placebo. Se informó infección seria (infección del tracto urinario) en 1 paciente (2,9%) en el grupo SPEVIGO® y en ningún paciente en el grupo placebo. Las infecciones observadas en los estudios clínicos con Espesolimab fueron generalmente de intensidad entre leve y moderada sin un patrón distintivo en cuanto al agente patógeno o al tipo de infección.

Reacciones en la zona de inyección

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

Sobredosis

No existe experiencia clínica con sobredosis de SPEVIGO®.

La dosis máxima de SPEVIGO® administrada en los estudios clínicos fue de 1200 mg. Los eventos adversos observados en los individuos que recibieron dosis únicas o repetidas de hasta 1200 mg concordaron con el perfil de seguridad conocido de SPEVIGO®.

En caso de sobredosis, se recomienda monitorear al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y administrar un tratamiento sintomático según corresponda.

Interacciones:

No se realizaron estudios para interacciones.

Las vacunas con organismos vivos no deben administrarse simultáneamente con SPEVIGO®

Poblaciones Especiales:

Pacientes pediátricos

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

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis.

Existe información limitada en pacientes a partir de los 65 años.

Pacientes con deterioro renal y/o hepático

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Conducción y uso de maquinarias

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

Vía de administración: Vía intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

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

Posología

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

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

Método de administración

SPEVIGO® debe diluirse antes de usar. SPEVIGO® se administra como infusión intravenosa continua a través de una vía intravenosa que contiene un filtro estéril, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 micrones) durante 90 minutos.

En caso de que la infusión se reduzca o se interrumpa temporariamente, el tiempo total de infusión (incluido el tiempo de detención) no debe superar los 180 minutos.

INSTRUCCIONES DE USO / MANIPULACIÓN

Antes de usar, el frasco ampolla sin abrir puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un lapso de hasta 24 horas en el envase original para resguardarla de la luz.

El frasco ampolla debe someterse a inspección visual antes de usar. SPEVIGO® es una solución incolora a levemente amarillo parduzca, transparente a ligeramente opalescente. Si la solución presenta aspecto turbio, decoloración o partículas grandes o coloreadas, se debe descartar el frasco ampolla.

La solución para infusión debe prepararse con técnicas asépticas. Extraer y descartar 15 mL de un envase de 100 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 % y reemplazar lentamente por 15 mL de SPEVIGO® (el contenido total de dos frascos ampollas de 450 mg/7,5 mL).

Mezclar despacio antes de usar. La solución para infusión SPEVIGO® diluida debe usarse de inmediato. SPEVIGO® no debe mezclarse con otros medicamentos. SPEVIGO® puede administrarse con una vía intravenosa preexistente. La vía debe lavarse con una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 % antes y después de la infusión. No debe administrarse otra infusión simultáneamente por el mismo acceso intravenoso.

SPEVIGO® es solo de uso único y no contiene conservantes.

La estabilidad físico-química durante el uso de la solución diluida se ha demostrado para un lapso de 24 horas a 2-30 °C seguida de un tiempo de infusión de 3 horas.

Desde la perspectiva microbiológica, la solución para infusión diluida debe usarse de inmediato. De no ser así, las condiciones de almacenamiento durante el uso son responsabilidad del usuario y, por lo general, no deberían exceder las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas. Durante el período transcurrido entre la preparación y el inicio de la administración, la solución para infusión debe conservarse a resguardo de la luz conforme a los procedimientos estándares locales.

No se han observado incompatibilidades entre SPEVIGO® y los conjuntos para infusión compuestos de policloruro de vinilo (PVC), polietileno (PE), polipropileno (PP), polibutadieno y poliuretano (PUR), y los filtros de membrana en la vía compuestos de polietersulfona (PES, neutra y con carga positiva) y poliamida (PA) con carga positiva.

Condición de venta: Bajo fórmula médica

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L04AC22	ESPE SOLIMAB	CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA	450 mg / 7.5 mL (60 mg / mL)

Adicionalmente, la Sala recomienda que la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima "ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA".

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4.0 del producto Spevigo 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

83

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 espesolimab 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.

3.1.2.9 UROMUNE 300 FTU/mL, SUSPENSIÓN PARA PULVERIZACIÓN SUBLINGUAL

Expediente : 20254986
Radicado : 20231127696 / 20241206919
Fecha : 14/08/2024
Interesado : INMUNOTEK, S.L

Composición:

Cada mL de suspensión contiene 300 FTU (aproximadamente 10 29 bacterias/mL) de MV140: cepas bacterianas inactivadas de:

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

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

Forma farmacéutica: Suspensión para pulverización sublingual

Indicaciones:

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024010178 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral 3.1.2.5. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

84

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 04/2022., allegado mediante radicado No. 20241206919.
- Información para prescribir versión 04/2022. allegada mediante radicado No. 20241206919.

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante los Radicados 20231127696 / 20241206919, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, encuentra que el interesado responde a Auto No. 2024010178 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral 3.1.2.5., correspondiente al producto Uromune® 300 FTU/mL, suspensión para pulverización sublingual, cuya composición por cada mililitro de la formulación contiene 300 unidades formadoras de colonias (FTU), equivalentes a una concentración aproximada de 10⁹ bacterias/mL, compuesta por una mezcla de cepas bacterianas inactivadas, distribuidas en partes iguales (25%) de *Escherichia coli* (cepa V121), *Klebsiella pneumoniae* (cepa V113), *Enterococcus faecalis* (cepa V125) y *Proteus vulgaris* (cepa V127).

La Sala encuentra que el interesado no da respuesta a los requerimientos de calidad y por tanto, recomienda negar por aspectos de calidad que se detallarán en el acto administrativo.

3.1.2.10 RYBREVANT 50 mg/mL

Expediente : 20255121
Radicado : 20231130119 / 20251009562
Fecha : 17/01/2025
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición: Cada vial de uso único contiene 350 mg de amivantamab por vial de 7 mL (o 50 mg de amivantamab por mL).

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

RYBREVANT® está indicado:

- En combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) activador.
- En combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21, cuya enfermedad ha progresado durante después del tratamiento con osimertinib.
- Como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR activador cuya enfermedad ha avanzado durante o después de la quimioterapia basada con platino.

85

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
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. 2024020763 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral 3.1.2.6. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS v4, 31 de octubre 2023, allegado mediante radicado No. 20251009562
- Información para prescribir versión CCDS v4, 31 de octubre 2023 allegada mediante radicado No. 20251009562

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20231130119 / 20251009562 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024020763 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral 3.1.2.6. SEMNNIMB, para el amivantamab (Rybrentan®) vial de 7 mL (o 50 mg de amivantamab por mL).

(1) El interesado responde al auto emitido por la Sala, en relación con la indicación solicitada: *“Para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico, con mutaciones de inserción del exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cuya enfermedad ha progresado durante o después de quimioterapia basada en platino”*. En el auto, la Sala señaló que la evidencia disponible es limitada, dado que proviene de un estudio fase I sin grupo control, con un número reducido de pacientes, y en el que el beneficio clínico potencial no parece sustancial. Por ello, se recomendó solicitar información clínica adicional.

El interesado presenta una introducción sobre la epidemiología del cáncer de pulmón, enfocándose en el NSCLC y en las mutaciones del exón 20 del EGFR, así como en otras más comunes como las deleciones del exón 19 y la mutación de sustitución L858R del exón 21. Menciona el mecanismo de acción de amivantamab que consiste en inhibir la señalización del EGFR y para inducir citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC).

Señala que, dado que el estudio CHRYSALIS es un ensayo clínico no aleatorizado de un solo brazo, los controles externos pueden aportar un contexto valioso para interpretar la eficacia de amivantamab e insiste en que se trata de una necesidad médica insatisfecha. Presenta nuevamente los datos del estudio CHRYSALIS, en los que se reportó una tasa de respuesta global (ORR) del 40% (intervalo de confianza del 30–51%), una reducción del riesgo de progresión del 53% (HR: 0.47; IC 95%: 0.34–0.65) y una mediana en la duración de la respuesta de 11 meses, ya conceptuados por la Sala en el Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.6.

Justifica el uso de estudios clínicos fase 1 de brazo único en oncología como una estrategia para superar limitaciones relacionadas con el tamaño poblacional, los desafíos metodológicos, los altos costos y las consideraciones éticas. Afirma que la calidad de la evidencia generada es moderada para desenlaces críticos como ORR, supervivencia libre de progresión (PFS) y supervivencia global (OS), así como para desenlaces importantes como eventos adversos.

Adicionalmente, el interesado hace el ejercicio de una comparación indirecta del producto en la indicación propuesta con otras terapias disponibles, que, en su opinión, permite concluir que amivantamab ofrece una mayor supervivencia global.

La Sala considera que la respuesta presentada no resuelve de manera satisfactoria la incertidumbre sobre el beneficio clínico real del producto en la indicación solicitada. Las objeciones planteadas en el auto inicial se mantienen vigentes, por lo que recomienda negar la evaluación farmacológica de amivantamab en la indicación: “...como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR cuya enfermedad ha avanzado durante o después de la quimioterapia basada con platino”.

(2) Respecto a la indicación solicitada: “En combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR”, la Sala consideró necesario que el interesado aportara información adicional del estudio PAPILLON, con mayor tiempo de seguimiento. Esto debido a que los datos de supervivencia global (SG) aún son inmaduros, considerando la naturaleza agresiva y letal del carcinoma, y se solicitó además incluir análisis de calidad de vida.

El interesado responde indicando que el estudio PAPILLON alcanzó su criterio de valoración principal, demostrando una supervivencia libre de progresión (SLP) significativamente mejorada con la combinación amivantamab + carboplatino + pemetrexed (ACP), con una reducción del 60% en el riesgo de progresión o muerte (HR = 0.395; IC 95%: 0.296–0.528; $p < 0.0001$).

En el análisis provisional de la supervivencia global, el estudio aún no había acumulado suficientes eventos para demostrar una diferencia estadísticamente significativa. No obstante, con un 33% de muertes acumuladas (umbral preespecificado para el análisis final), se observó una fuerte tendencia hacia beneficio en SG con ACP (HR = 0.675; IC 95%: 0.418–1.090; $p = 0.106$), a pesar del cruce de 65 participantes del brazo control (CP) hacia monoterapia con amivantamab.

Reitera que el estudio PAPILLON cumplió su criterio principal de valoración (SLP), que se encuentra en curso, y que los pacientes continúan en tratamiento. Los datos finales de SG aún no están disponibles, y se espera su publicación en el primer trimestre de 2026.

El interesado adjunta datos de calidad de vida, basados en el cuestionario EORTC QLQ-C30, comparando el estado global de salud y el funcionamiento físico a los 6 y 12 meses. Según estos análisis, el tratamiento con ACP reduce o tiende a reducir el deterioro funcional en comparación con el tratamiento estándar.

La Sala considera que, respecto a esta indicación, el interesado presenta una explicación detallada de los resultados disponibles, incluyendo información sobre calidad de vida. Sin embargo, no se aporta un nuevo corte del estudio PAPILLON que permita despejar la incertidumbre existente sobre el beneficio del producto en términos de supervivencia global. En consecuencia, y dado que los datos actuales son aún inmaduros, se recomienda negar la solicitud, manteniéndose la necesidad de contar con evidencia clínica más robusta y definitiva.

(3) El interesado solicita la aprobación de la indicación: *“En combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21, cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con osimertinib.”*

Como soporte, presenta el estudio NCT04988295 (MARIPOSA-2). Indica que el diseño original del estudio MARIPOSA-2 contemplaba la combinación de amivantamab con quimioterapia, pero que se realizó un análisis preespecificado basado en biomarcadores evaluados mediante secuenciación de próxima generación (NGS). Los datos emergentes no validaron el biomarcador propuesto, lo que llevó a modificar el protocolo para permitir una prueba de hipótesis dual, evaluando de forma independiente la combinación amivantamab/quimioterapia frente a quimioterapia sola.

Además, se observó un aumento en la toxicidad hematológica y gastrointestinal, lo que motivó a ajustar el esquema terapéutico, difiriendo la adición del inhibidor de tirosina quinasa hasta completar el ciclo con carboplatino.

El estudio MARIPOSA-2 es un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico, que incluyó 776 pacientes con NSCLC avanzado con mutaciones EGFR ex19del o L858R. Se compararon tres brazos terapéuticos: (1) Amivantamab + quimioterapia (carboplatino + pemetrexed), (2) Amivantamab + lazertinib + quimioterapia, (3) Quimioterapia sola.

En el análisis de supervivencia libre de progresión (SLP), la combinación amivantamab + quimioterapia redujo el riesgo de progresión o muerte en un 52% frente a quimioterapia sola (HR = 0.48; IC 95%: 0.36–0.64; $p < 0.001$), con una mediana de SLP de 6.3 meses vs 4.2 meses. En cuanto a supervivencia global (SG), se observó una tendencia favorable con una mediana de 17.7 meses vs 15.3 meses (HR = 0.73; $p = 0.039$). La respuesta objetiva (ORR) fue aproximadamente el doble con amivantamab + quimioterapia, y el 32% de los pacientes mantuvieron la respuesta por más de 6 meses. En el desenlace de supervivencia libre de progresión intracraneal (icPFS), la mediana fue de 12.5 meses vs 8.3 meses.

Se reportaron eventos adversos serios en el 32% de los pacientes tratados con amivantamab + quimioterapia, frente al 20% con quimioterapia sola. Las reacciones relacionadas con la infusión (IRR) fueron frecuentes, especialmente en la primera dosis. Las toxicidades comunes incluyeron: erupción cutánea, fatiga, toxicidad ungueal, náuseas y edema.

Estos datos permiten concluir que el estudio MARIPOSA-2 demuestra que amivantamab en combinación con quimioterapia ofrece beneficios clínicos significativos en términos de SLP, ORR e icPFS en pacientes con NSCLC con mutaciones EGFR tras progresión con osimertinib. Aunque los datos de SG aún son preliminares, parecen mostrar una tendencia positiva. No obstante, lo anterior, se encuentra una diferencia notable en la evaluación del desenlace SLP entre el comité central independiente (6.3 meses) y el investigador (8.2 meses), en tanto que ese mismo desenlace, en el brazo amivantamab/lazertinib/quimioterapia y en el brazo que recibió quimioterapia (4.2 meses), no hubo diferencias entre la medición realizada por el comité, como la realizada por el investigador (8.3 meses y 4.2 meses respectivamente). La Sala considera que, para hacer un balance beneficio-riesgo adecuado, es necesario explicar las razones para hacer las modificaciones sustanciales que se hicieron en el protocolo, presentar datos más maduros de sobrevida global, presentar las evaluaciones de calidad de vida que incluyan el efecto del mayor número de eventos adversos en el grupo que recibió amivantamab y explicar las diferencias en la evaluación de SLP entre el investigador y el comité central independiente. Dado que en esta instancia no es posible hacer requerimiento, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para esta indicación.

3.1.2.11 EBGLYSS® LEBRIKIZUMAB 250 mg/2mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20258651
Radicado : 20231183345 / 20241207383
Fecha : 15/08/2024
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Composición: Cada pluma prellenada contiene 250 mg de lebrizumab en 2 mL de solución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Dermatitis Atópica

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024010197 emitido mediante Acta No.13 de 2024 numeral No. 3.1.2.7., SEMNNIMB, con el fin

de continuar con 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.
- Información para Prescribir versión 3.0 CDS20240111 allegados mediante radicado 20241207383.
- Manual del usuario v.3.0 CDL 20230608 allegados mediante radicado 20241207383.

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante los Radicados 20231183345 y 20241207383, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024010197, emitido en el Acta No. 13 de 2024, numeral 3.1.2.7., para el producto Ebglyss® (lebrikizumab 250 mg/2 mL), solución inyectable, indicado para el tratamiento de adolescentes mayores de 12 años y adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no ha sido controlada de forma adecuada con tratamientos tópicos o en quienes dichos tratamientos estén contraindicados.

En su respuesta, el interesado acoge la inclusión de la hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente descrito en la formulación dentro del apartado de contraindicaciones, así como otros aspectos de seguridad. Igualmente, acepta incorporar lo relacionado con la interrupción del tratamiento en pacientes sin respuesta clínica tras 16 semanas, y con la no recomendación de continuar más allá de la semana 24 en aquellos pacientes que solo hayan mostrado una respuesta parcial inicial.

En respuesta a lo relacionado con la protección de datos, argumenta que lebrikizumab no ha sido incluido previamente en las normas farmacológicas colombianas y que su aprobación requirió estudios clínicos propios de seguridad y eficacia. Resaltó que, según el artículo 4 del Decreto 2085, la excepción a la protección aplica únicamente a moléculas “similares” que no exijan generación de datos clínicos, lo cual no corresponde al presente caso. Afirma, además que no hay anticuerpos previamente registrados en Colombia dirigidos específicamente contra la interleucina-13 (IL-13), por lo que lebrikizumab sería el primero en su clase. Además, se enfatiza su alta selectividad y potencia de unión a la IL-13, diferenciándose de otros anticuerpos antiinterleucina, dado que cada interleucina tiene estructura y función únicas. En consecuencia, se sostiene que lebrikizumab cuenta con un mecanismo de acción propio y diferenciado de las demás interleucinas.

Con base en el análisis de la información revisada, la Sala considera que las respuestas satisfacen la solicitud y recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la siguiente información:

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

90

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Dermatitis Atópica

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente descrito en la composición.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con el uso de EBGLYSS®. Si se produce una reacción grave de hipersensibilidad, descontinúe EBGLYSS® e inicie la terapia apropiada.

Infecciones por helmintos

A los pacientes con infecciones por helmintos conocidas se les excluyó de la participación en los estudios clínicos. Se desconoce si EBGLYSS® influirá en la respuesta inmunitaria frente a las infecciones por helmintos al inhibir la señalización de la IL-13.

Los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes deben recibir tratamiento antes de iniciar la administración de EBGLYSS®. Si los pacientes se infectan mientras están recibiendo EBGLYSS® y no responden al tratamiento antihelmíntico, el tratamiento con EBGLYSS® deberá interrumpirse hasta que se resuelva la infección.

Inmunizaciones

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

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

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

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

Eosinofilia

Se observó con poca frecuencia la eosinofilia (>5000 células /mm³) en pacientes tratados con EBGLYSS®.

Por lo general, la eosinofilia fue temporal y no condujo a la discontinuación.

Conjuntivitis y queratitis

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

Inmunogenicidad

Con 12 meses de tratamiento, hasta el 2,8 % de los pacientes tratados con 250 mg de EBGLYSS® desarrolló anticuerpos antifármaco, la mayoría de estos fueron neutralizantes y de baja titulación.

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

Sobredosis

Las dosis únicas intravenosas hasta 10 mg/kg y las múltiples dosis subcutáneas hasta 500 mg han sido administradas a humanos en los ensayos clínicos sin toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, monitoree al paciente en búsqueda de cualquier signo o síntoma de reacciones adversas e inicie, de inmediato, el tratamiento sintomático adecuado. No existe un antídoto conocido para la sobredosis de EBGLYSS®.

Interacciones:

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

Vacunas elaboradas con microorganismos vivos

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

Terapias concomitantes

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

Poblaciones Especiales:

Edad, sexo, peso, raza

La edad, sexo o raza no tuvieron un efecto significativo en la farmacocinética de EBGLYSS®.

Las concentraciones mínimas de EBGLYSS® fueron menores en sujetos con mayor peso corporal.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos de farmacología clínica para evaluar los efectos de la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de EBGLYSS®.

No se espera que EBGLYSS®, como anticuerpo monoclonal, se someta a una eliminación hepática o renal significativa. El análisis farmacocinético de la población mostró que los marcadores de la función renal y hepática no afectaron la farmacocinética de EBGLYSS®.

Embarazo, la lactancia y en personas con potencial reproductivo

Embarazo

El desarrollo de los estudios de toxicidad en monos cynomolgus preñadas no revelaron evidencia de daño para el desarrollo del feto o del lactante. No existen datos suficientes en humanos para establecer la seguridad de EBGLYSS® durante el embarazo.

El beneficio potencial del uso de EBGLYSS® durante el embarazo debe evaluarse contra el riesgo potencial de la madre o el feto.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de EBGLYSS® en la leche humana, ni sobre los efectos en los lactantes o en la producción de leche. Se conoce que la inmunoglobulina humana (IgG) se excreta en la leche humana.

Administre EBGLYSS® a mujeres lactantes solo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se conocen efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas asociados al uso de EBGLYSS®.

Vía de administración: Vía subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

Dermatitis Atópica

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

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

Instruya a los pacientes a que se inyecten la dosis olvidada lo antes posible. A partir de entonces, la dosificación debe reanudarse a la hora programada habitual.

EBGLYSS® se puede usar con o sin corticosteroides tópicos (CET) o inhibidores de la calcineurina tópicos (ICT).

Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento en pacientes que no hayan mostrado respuesta clínica tras 16 semanas de tratamiento. No se recomienda mantener el tratamiento más allá de la semana 24 en pacientes con respuesta parcial inicial.

Forma de administración

EBGLYSS® se administra subcutáneamente.

Los pacientes adultos pueden auto inyectarse o los cuidadores pueden administrar inyecciones de EBGLYSS® tras haber recibido formación en la técnica de inyección subcutánea. En el caso de pacientes adolescentes, los cuidadores pueden administrar las inyecciones tras haber recibido formación en la técnica de inyección subcutánea.

Las zonas de inyección son el abdomen, el muslo y la parte posterior del brazo.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse de manera visual para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No utilice EBGLYSS® si está turbio o si hay partículas visibles.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 13.1.16.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
D11AH10	LEBRIKIZUMAB	SOLUCIÓN INYECTABLE	250 mg / 2 mL (Jeringa / pluma prellenada)

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión v3.0 CDS 20240111 y el manual del usuario v.3.0 CDL 20230608 allegados mediante Radicado 20241207383.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del producto Ebglyss 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.

En cuanto a la declaración de nueva entidad química con protección de datos, la Sala encuentra que, aunque lebrizumab no está incluido en Normas Farmacológicas, comparte parcialmente el mecanismo de acción de dupilumab y al igual que este es un anticuerpo monoclonal, por tanto, los considera medicamentos similares y dado que dupilumab le venció la protección el 8 de marzo de 2024, no recomienda la protección de datos para lebrizumab a la que hace referencia el Decreto 2085 de 2002.

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.

3.1.2.12 JEMPERLI 500mg/10mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20261501
Radicado : 20231224962 / 20241235596
Fecha : 12/09/2024
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Comentado [GP2]: Revisar fechas solo debe quedar la de respuesta de auto.

Composición: Cada mL de concentrado para solución para infusión contiene 50 mg de dostarlimab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Cáncer de endometrio

JEMPERLI está indicado en combinación con carboplatino-paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio, primario avanzado o recurrente, con reparación deficiente de errores de emparejamiento (dMMR) o elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) y que son candidatas a terapia sistémica.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024012900 remitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral No. 3.1.2.8., SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión GDS05/IP104 de 10 de marzo de 2023 allegado mediante radicado 20241235596.
- Información para Prescribir versión GDS05/IP104 de 10 de marzo de 2023, allegada mediante radicado 20241235596.

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante los Radicados 20231224962 y 20241235596, correspondiente al producto Jemperli®, concentrado para solución para infusión que contiene 50 mg de dostarlimab por mL, indicado para el tratamiento de: 1. En combinación con quimioterapia basada en platino, en pacientes adultos con cáncer de endometrio (CE) primario avanzado o recurrente, con deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR) o inestabilidad elevada de microsatélites (MSI-H); y 2. Como monoterapia en pacientes adultos con cáncer de endometrio (CE) avanzado o recurrente, con dMMR o MSI-H, que hayan presentado progresión durante o después de recibir un régimen de quimioterapia con platino en cualquier línea de tratamiento; La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el titular responde al Auto No. 2024012900, remitido mediante el Acta No. 13 de 2024, numeral 3.1.2.8. en el cual se requirió presentar información clínica con mayor tiempo de seguimiento del estudio NCT03981796 (RUBY).

Como parte de la respuesta, el titular allegó información ampliada sobre el estudio clínico NCT03981796 (RUBY, parte 1), con el fin de sustentar la solicitud de autorización de Jemperli® (dostarlimab) en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento en pacientes adultas con cáncer de endometrio primario avanzado o recurrente con reparación deficiente de errores de emparejamiento (dMMR) o elevada inestabilidad microsatelital (MSI-H). Este estudio corresponde a un ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, que incluyó un total de 494 participantes distribuidas en dos brazos: El primer subgrupo con 245 pacientes recibió dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel durante seis ciclos, seguido de dostarlimab en monoterapia como mantenimiento; el segundo subgrupo con 249 recibió placebo más la misma quimioterapia, seguido de placebo como mantenimiento. Dentro de esta población

total, 118 pacientes fueron identificadas con tumores dMMR/MSI-H, de las cuales 62 se encontraban en el grupo con dostarlimab y 56 en el grupo placebo.

A la fecha de corte del análisis (28 de septiembre de 2022), la mediana de PFS no se había alcanzado en el brazo con dostarlimab, en comparación con 7.7 meses en el brazo con placebo (IC 95%: 5.6 a 9.7), HR de 0.28 (IC 95%: 0.16–0.50) y un valor de $p < 0.0001$. Las tasas de PFS a 12 y 24 meses también favorecieron al grupo con dostarlimab (63.5% y 61.4%, respectivamente), frente a 24.4% y 15.7% en el grupo placebo. En cuanto a la supervivencia global (OS), aunque la mediana no había sido alcanzada en ninguno de los brazos, se reportó una HR de 0.30 (IC 95%: 0.13–0.70) a favor del grupo dostarlimab.

El interesado presenta datos del segundo análisis interino (IA2) fecha de corte del 22 de septiembre de 2023 para la supervivencia global (OS) con una mayor madurez del estudio RUBY en los que reporta madurez para la supervivencia global (OS) del 51% (previamente de 33% en el IA1), con mediana de seguimiento de 37.2 meses, que en el grupo dostarlimab más carboplatino-paclitaxel se encontró mediana de OS de 44.6 meses frente a 28.2 meses en comparación con placebo más carboplatino- paclitaxel, HR=0.69 (IC del 95%: 0.539 a 0.890, $p=0.0020$). Se observó un beneficio consistente del tratamiento en la OS de la población preespecificada dMMR/MSI-H en el IA2, con una madurez de OS del 40%, HR=0.32 (IC del 95%: 0.166 a 0.629; mediana de OS no alcanzada versus 31.4 meses).

La Sala encuentra que en el análisis de sobrevida global en el subgrupo de pacientes con enfermedad recurrente la mediana fue de 44.6 meses en los que recibieron dostarlimab versus 23.1 meses en el grupo control (HR 0.51 IC 95% 0.357-0.736); en el grupo de pacientes con enfermedad primaria estadio III la mediana de sobrevida global no fue alcanzada (HR 1.32 IC95% 0.657-2.658); y en el grupo de pacientes con enfermedad primaria estadio IV la mediana de sobrevida global fue de 31.3 meses en los que recibieron dostarlimab versus 22.1 meses en el grupo control (HR 1.53 IC 95% 0.500-4.685).

En relación con la seguridad, prácticamente todas las participantes experimentaron al menos un evento adverso emergente del tratamiento (TEAE), siendo su incidencia global comparable entre los dos grupos. En el brazo que recibió dostarlimab más quimioterapia, los eventos adversos más comunes fueron anemia (57.1%), náuseas (46.0%), fatiga (42.9%), diarrea (39.7%) y artralgia (35.7%). Por su parte, en el grupo tratado con placebo más quimioterapia, los eventos más frecuentes fueron anemia (53.6%), náuseas (44.6%), fatiga (41.1%), artralgia (32.1%) y diarrea (28.6%). La mayoría de estos efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada, predominando los grados 1 y 2, con excepción de algunos casos de anemia de grado 3. Además, se observó una mayor frecuencia de eventos adversos relacionados con el sistema inmune en el grupo con dostarlimab, tales como hipotiroidismo, erupciones cutáneas y diarrea inmunomediada, aunque estos eventos no derivaron en un aumento significativo de toxicidades graves ni en una mayor tasa de interrupciones del tratamiento. De igual forma, la evaluación de calidad de vida, en las escalas EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30*), EORTC QLQ-EN24 y EQ-5D-5L (*EuroQol 5 Dimensions - 5 Levels*), no mostraron diferencias relevantes entre los grupos.

97

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con respecto a la indicación inicialmente solicitada para Jemperli® como monoterapia en pacientes adultas con cáncer de endometrio (CE) avanzado o recurrente, con deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR) o inestabilidad microsatelital alta (MSI-H), que hubieran presentado progresión durante o después de un régimen de quimioterapia con platino en cualquier escenario, el titular manifiesta su desistimiento de dicha solicitud correspondiente a segunda línea de tratamiento. En su lugar, y sustentado exclusivamente en los resultados del estudio clínico RUBY, propone la siguiente indicación: “Jemperli está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio primario avanzado o recurrente, con reparación deficiente de errores de emparejamiento (dMMR) o elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H), que son candidatas a terapia sistémica”. La inclusión de la expresión “candidatas a terapia sistémica”, la justifica con el fin de incluir a las pacientes que requirieron la terapia de acuerdo con el estudio RUBY, así como para mantener coherencia con las guías clínicas internacionales y los protocolos de manejo clínico actuales que orientan la selección terapéutica en función de criterios clínicos y oncológicos.

Con base en la información analizada, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada mL de concentrado para solución para infusión contiene 50 mg de dostarlimab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión
Cáncer de endometrio

Dostarlimab (Jemperli®) está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio recurrente, con reparación deficiente de errores de emparejamiento (dMMR) o elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) y que son candidatas a terapia sistémica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

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

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

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

En función de la gravedad de la reacción adversa, JEMPERLI se debe suspender temporalmente o discontinuar permanentemente y se deben administrar corticosteroides (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) u otro tratamiento adecuado. Tras la mejoría a Grado 0 o 1, la reducción gradual de corticosteroides debe iniciarse y continuarse durante 1 mes o más. Sobre la base de datos limitados de estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario no pudieron controlarse con el uso de corticosteroides, se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Establecer la terapia de reemplazo hormonal para las endocrinopatías según se justifique. JEMPERLI debe discontinuarse permanentemente para cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario de grado 3 que recurra y para cualquier toxicidad por reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario de grado 4, excepto para las endocrinopatías que se controlan con hormonas de reemplazo y a menos que se especifique lo contrario en la tabla 2.

Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario

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

Colitis relacionada con el sistema inmunitario

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

Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario

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

Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario

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

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

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

Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal relacionada con el sistema inmunitario se produjo en pacientes que recibieron JEMPERLI. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas clínicos de insuficiencia suprarrenal. Para la insuficiencia suprarrenal sintomática, los pacientes deben ser tratados como se recomienda en Posología.

Nefritis relacionada con el sistema inmunitario

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

Erupción relacionada con el sistema inmunitario

Se ha notificado erupción relacionada con el sistema inmunitario en pacientes que reciben JEMPERLI, incluyendo penfigoide (ver Reacciones adversas). Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de erupción. Las condiciones dermatológicas exfoliativas deben manejarse según lo recomendado (ver Posología). Se han notificado eventos de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con inhibidores de PD-1.

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

Artralgia relacionada con el sistema inmunitario

Se han notificado casos de artralgia relacionada con el sistema inmunitario en pacientes que recibieron dostarlimab (Ver sección reacciones adversas). Se debe monitorizar a las pacientes para detectar signos y síntomas de artralgia. Se debe confirmar la sospecha de artralgia relacionada con el sistema inmunitario y descartar otras causas. Se debe controlar a las pacientes con modificaciones del tratamiento de dostarlimab y corticosteroides.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

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

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

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

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

Reacciones relacionadas con la infusión

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

Pacientes excluidos de los estudios clínicos

Se excluyeron del estudio RUBY las pacientes con los siguientes criterios: aquellas con presencia de una neoplasia maligna concomitante, o una neoplasia maligna invasiva no endometrial previa y que han estado libres de enfermedad durante <3 años o que recibieron algún tratamiento activo para esa neoplasia maligna en los últimos 3 años; con metástasis no controlada en el sistema nervioso central o meningitis carcinomatosa, o ambas; con historial conocido de VIH o hepatitis B o hepatitis C activas; con inmunodeficiencia o tratamiento con terapia inmunosupresora en los 7 días previos; consideradas de alto riesgo médico debido a un trastorno médico grave no controlado, enfermedad sistémica no maligna, o infección activa que requiera terapia sistémica; o que

recibieron una vacuna viva en los 30 días previos a la primera dosis de tratamiento del estudio, durante el tratamiento del estudio, y hasta 180 días después de recibir la última dosis de tratamiento del estudio. Después de una cuidadosa consideración del potencial aumento del riesgo, dostarlimab se puede utilizar en estas pacientes con un manejo médico adecuado.

Contenido en polisorbato 80

Este medicamento contiene polisorbato 80, que puede causar reacciones alérgicas.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 500 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”. Este medicamento puede ser diluido en una solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %). Esto se debe tener en cuenta para los pacientes con una dieta controlada en sodio.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

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

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

Las reacciones adversas observadas en pacientes que recibieron JEMPERLI en monoterapia en el estudio GARNET, y quienes recibieron dostarlimab en combinación con quimioterapia en el estudio RUBY, se enumeran en la Tabla 3. También se incluyen en la Tabla 3, reacciones adversas adicionales identificadas en otros ensayos clínicos en pacientes con tumores sólidos que recibieron dostarlimab en combinación con diversos tipos de terapias contra el cáncer.

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

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

Las reacciones adversas se presentan por sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$)

a < 1/10); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a < 1/100); raras ($\geq 1/10.000$ a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); y no conocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes con tumores sólidos tratados con dostarlimab

Sistema de clasificación de órganos	JEMPERLI en monoterapia	JEMPERLI en terapia combinada
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente Anemia Poco frecuente Anemia hemolítica autoinmune	
Trastornos endocrinos	Muy frecuente Hipotiroidismo ^a Frecuente Hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal Poco frecuente Tiroiditis ^c , hipofisitis ^d	Muy frecuente Hipotiroidismo ^b Frecuente Hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal Poco frecuente Tiroiditis
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Poco frecuente Diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética	Poco frecuente Diabetes mellitus tipo 1
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente Encefalitis, miastenia gravis,	Poco frecuente Síndrome miasténico ^e
Trastornos oculares	Poco frecuente Uveítis ^f	Poco frecuente Uveítis
Trastornos cardíacos		Poco frecuente Miocarditis ^g
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente Neumonitis ^h	Frecuente Neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente Diarrea, náusea, vómito Frecuente Colitis ⁱ , pancreatitis ^j , gastritis ^k Poco frecuente Esofagitis	Frecuente Colitis ^k Poco frecuente Pancreatitis, Gastritis ^c mediada por el sistema inmune, vasculitis gastrointestinal ^c

Trastornos hepatobiliares	Frecuente Hepatitis ¹	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente Erupción ^m , prurito	Muy frecuente Erupción ⁿ , piel seca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente Mialgia Poco frecuente Artritis inmunomediada, polimialgia reumática, miositis mediada por el sistema inmunitario	Poco frecuente Artritis mediada por el sistema inmunitario, miositis ^o
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente Nefritis ^p	
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy frecuente Pirexia Frecuente Escalofríos	Muy frecuente Pirexia Poco frecuente Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ^o
Investigaciones	Muy frecuente Incremento de las transaminasas ^q	Muy frecuente Incremento de la alanina aminotransferasa, Incremento de la aspartato aminotransferasa
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente Reacción relacionada con la infusión ^r	

¹ Incluye hipotiroidismo e hipotiroidismo autoinmunitario

² Incluye hipotiroidismo-e hipotiroidismo mediado por el sistema inmunitario

³ Incluye tiroiditis y tiroiditis autoinmune

⁴ Incluye hipofisitis e hipofisitis linfocítica

⁵ Reportado a partir de un ensayo ciego en curso de dostarlimab en combinación; categoría de frecuencia estimada

⁶ Incluye uveítis e iridociclitis

⁷ Incluye miocarditis (combinación con quimioterapia) y miocarditis mediada por el sistema inmunitario a partir de un ensayo ciego en curso de dostarlimab en combinación; categoría de frecuencia estimada

⁸ Incluye neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y enfermedad pulmonar mediada por el sistema inmunitario

⁹ Incluye colitis, enterocolitis y enterocolitis inmunomediada

¹⁰ Incluye pancreatitis y pancreatitis aguda

¹¹ Incluye colitis (combinación con quimioterapia) y enteritis derivadas del ensayo en curso de dostarlimab en combinación

¹² Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune y citólisis hepática

¹³ Incluye erupción, erupción maculo-papular, eritema, erupción macular, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papular, eritema multiforme, toxicidad cutánea, erupción farmacológica, erupción cutánea tóxica, erupción exfoliativa y penfigoide

¹⁴ Incluye erupción y erupción maculopapular

¹⁵ Reportado en un ensayo en curso de dostarlimab en combinación

¹⁶ Incluye nefritis y nefritis tubulointersticial

¹⁷ Incluye incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de aspartato aminotransferasa, aumento de las transaminasas e hipertransaminasemia

¹⁸ Incluye reacción relacionada con la perfusión e hipersensibilidad.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas seleccionadas que se describen a continuación se basan en la información de seguridad de dostarlimab en una base de datos de seguridad de monoterapia combinada de 605 pacientes del estudio GARNET, en pacientes con CE u otros tumores sólidos avanzados. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario se definieron como acontecimientos de grado 2 y superior; las frecuencias que se indican a continuación excluyen los acontecimientos de grado 1. Las directrices para el manejo de estas reacciones adversas se describen en la sección dosificación y grupo etario.

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (Ver sección precauciones y advertencias)

Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo neumonitis relacionada con el sistema inmunitario en 14 (2,3 %) pacientes, incluidas neumonitis de grado 2 (1,3 %), grado 3 (0,8 %) y grado 4 (0,2 %). La neumonitis condujo a la suspensión definitiva de dostarlimab en 8 (1,3 %) de las pacientes.

Para las 11 (78,6 %) pacientes que padecieron neumonitis se necesitaron corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg al día o equivalente). La neumonitis se resolvió en 11 (78,6%) pacientes.

Colitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo colitis en 8 (1,3 %) pacientes, incluida colitis de grado 2 (0,7 %) y grado 3 (0,7 %). La colitis no condujo a la suspensión definitiva de dostarlimab en ninguna de las pacientes.

Para 5 pacientes (62,5 %) se necesitaron corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg al día o equivalente). La colitis se resolvió en 5 (62,5 %) de las pacientes que experimentaron colitis.

Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo hepatitis en 3 (0,5 %) pacientes, todas ellas fueron de grado 3. Se necesitaron corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg al día o equivalente) en 2 (66,7 %) pacientes. La hepatitis condujo a la suspensión definitiva de dostarlimab en 1 (0,2 %) paciente y se resolvió en 2 de las 3 pacientes.

Endocrinopatías mediadas por el sistema inmunitario

Se produjo hipotiroidismo en 46 (7,6 %) pacientes, todos de grado 2. El hipotiroidismo no condujo en ningún caso a la suspensión definitiva de dostarlimab y se resolvió en 17 (37,0 %) de las pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en 14 (2,3 %) pacientes, incluido de grado 2 (2,1 %) y grado 3 (0,2 %). El hipertiroidismo no condujo a la suspensión definitiva de dostarlimab y se resolvió en 10 (71,4 %) de las pacientes.

Se produjo tiroiditis en 3 (0,5 %) pacientes; todos de grado 2. Ninguno de los dos casos de tiroiditis se resolvió; no hubo suspensiones definitivas de dostarlimab debido a la tiroiditis.

Se produjo insuficiencia suprarrenal en 7 (1,2 %) pacientes, incluido de grado 2 (0,5 %) y grado 3 (0,7 %). La insuficiencia suprarrenal condujo a la suspensión definitiva de dostarlimab en 1 (0,2 %) paciente y se resolvió en 4 (57,1 %) pacientes.

Nefritis mediada por el sistema inmunitario

Se produjo nefritis, incluida nefritis tubulointersticial, en 3 (0,5 %) pacientes; todas fueron de grado 2. Se necesitaron corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg al día o equivalente) en 2 (66,7 %) pacientes que padecían nefritis. La nefritis condujo a la suspensión definitiva de dostarlimab en 1 (0,2 %) paciente y se resolvió en las 3 pacientes.

Erupción relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo erupción relacionada con el sistema inmunitario (erupción, erupción maculopapular, erupción macular, erupción pruriginosa, penfigoide, erupción medicamentosa, toxicidad cutánea, erupción cutánea tóxica) en 31 (5,1 %) pacientes, incluida de grado 3 en 9 (1,5 %) pacientes que recibieron dostarlimab. La mediana de tiempo hasta la aparición de la erupción fue de 57 días (rango de 2 días a 1 485 días). Se necesitaron corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg al día o equivalente) en 9 (29,0 %) pacientes que presentaron erupción. La erupción provocó la suspensión definitiva de dostarlimab en 1 (0,2 %) paciente y se resolvió en 24 (77,4 %) pacientes.

Artralgia relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo artralgia relacionada con el sistema inmunitario en 34 (5,6 %) pacientes. Se notificó artralgia de grado 3 relacionada con el sistema inmunitario en 5 (0,8 %) pacientes que recibieron dostarlimab. La mediana de tiempo hasta la aparición de la artralgia fue de 94,5 días (rango de 1 día a 840 días). Se necesitaron corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg al día o equivalente) en 3 (8,8 %) pacientes que experimentaron artralgia. La artralgia provocó la suspensión definitiva de dostarlimab en 1 (0,2 %) paciente y se resolvió en 19 (55,9 %) de las pacientes que experimentaron artralgia.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo hipersensibilidad, en 6 (1,0 %) pacientes, incluidas reacciones relacionadas con la perfusión de grado 2 (0,3 %) y grado 3 (0,2 %). Todas las pacientes se recuperaron de la reacción relacionada con la perfusión.

Efectos de la clase de inhibidores de los puntos de control inmunitario

Se han notificado casos de las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con otros inhibidores de los puntos de control inmunitario que también podrían ocurrir durante el tratamiento con dostarlimab: enfermedad celíaca, insuficiencia pancreática exocrina.

Immunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial para la inmunogenicidad.

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

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

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

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

Sobredosis

Si se sospecha una sobredosis, se debe vigilar al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones o efectos adversos, y se deben instituir inmediatamente medidas de atención adecuadas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco con JEMPERLI. Los anticuerpos monoclonales (mAbs) como JEMPERLI no son sustratos para el citocromo P450 o transportadores de fármacos. JEMPERLI no es una citoquina y es poco probable que sea un modulador de citoquinas. Además, no se espera la interacción farmacocinética (PK) fármaco-fármaco de JEMPERLI con fármacos de moléculas pequeñas. No hay evidencia de interacción fármaco-fármaco mediada por el aclaramiento inespecífico de la degradación lisosómica de los anticuerpos.

Poblaciones Especiales:

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de JEMPERLI en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Adultos Mayores

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes de 65 años o más. Los datos clínicos con JEMPERLI son limitados en pacientes de 75 años de edad o más.

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal sometidos a diálisis (ver Farmacocinética).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave son limitados (ver Farmacocinética).

Embarazo, la lactancia y fertilidad

Fertilidad

Existe un riesgo asociado con la administración de dostarlimab a mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con dostarlimab y hasta 4 meses después de la última dosis de dostarlimab.

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de JEMPERLI en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción animal con dostarlimab para evaluar su efecto sobre la reproducción y el desarrollo fetal. En base a su mecanismo de acción, JEMPERLI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los modelos animales vinculan la vía de señalización PD-1/PD-L1 con el mantenimiento del embarazo a través de la inducción de la tolerancia inmune materna al tejido fetal. Se sabe que las inmunoglobulinas IgG4 humanas (IgG4) atraviesan la barrera placentaria; por lo tanto, dostarlimab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Informar a las mujeres sobre el riesgo potencial para el feto.

JEMPERLI no está recomendado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con JEMPERLI y durante 4 meses después de la última dosis.

Lactancia

No hay información con respecto a la presencia de dostarlimab en la leche materna, o sus efectos en el niño amamantado o en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en niños amamantados, aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento y durante 4 meses después de la última dosis de JEMPERLI.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Vía de administración:

Dosificación y Grupo etario:

JEMPERLI en combinación con quimioterapia

Cuando JEMPERLI se administra en combinación con quimioterapia, consulte la información de prescripción completa para combinación de productos.

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

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

Tabla 1. Régimen posológico de JEMPERLI en combinación con quimioterapia

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

3 semanas entre el Ciclo 6 y el Ciclo 7

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

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

Modificaciones de dosis

No se recomienda reducir la dosis. Puede ser necesario retrasar o suspender la dosificación en función de la seguridad y tolerabilidad de cada paciente. Las modificaciones recomendadas para manejar las reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 2.

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

Tabla 2. Modificaciones de dosis recomendadas para JEMPERLI

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario	Grado de gravedad ^a	Modificación de la dosis
Colitis	2 o 3	Suspender la dosis. Reiniciar la dosificación cuando la toxicidad se resuelva a Grado 0 o 1.
	4	Descontinuar permanentemente.
Hepatitis	Grado 2 (AST ^b o ALT ^c > 3 y hasta 5 × LSN ^d o bilirrubina total > 1,5 y hasta 3 × LSN)	Suspender la dosis. Reiniciar la dosificación cuando la toxicidad se resuelva a Grado 0 o 1.

Tabla 2. Modificaciones de dosis recomendadas para JEMPERLI

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario	Grado de gravedad ^a	Modificación de la dosis
	Grado ≥ 3 (AST o ALT $> 5 \times$ LSN o bilirrubina total $> 3 \times$ LSN)	Descontinuar permanentemente (consulte la excepción en la nota al pie). ^e
Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)	3 o 4 (hiperglucemia)	Suspender la dosis. Reiniciar la dosificación en pacientes adecuadamente manejados, clínica y metabólicamente estables.
Hipofisitis o insuficiencia suprarrenal	2, 3 o 4	Suspender la dosis. Reiniciar la dosificación cuando la toxicidad se resuelva a Grado 0 o 1. Descontinuar permanentemente por recurrencia o empeoramiento mientras esté en terapia hormonal adecuada.
Hipotiroidismo o hipertiroidismo	3 o 4	Suspender la dosis. Reiniciar la dosificación cuando la toxicidad se resuelva a Grado 0 o 1.
Neumonitis	2	Suspender la dosis. Reiniciar la dosificación cuando la toxicidad se resuelva a Grado 0 o 1. Si el Grado 2 se repite, descontinúe permanentemente.
	3 o 4	Descontinuar permanentemente.
Nefritis	2	Suspender la dosis. Reiniciar la dosificación cuando la toxicidad se resuelva a Grado 0 o 1.
	3 o 4	Descontinuar permanentemente.
Condiciones dermatológicas exfoliativas (por ejemplo, Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción a las drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome de DRESS)	Sospecha	Suspender la dosis para cualquier grado. Reiniciar la dosificación si no se confirma y cuando la toxicidad se resuelva a Grado 0 o 1.
	Confirmado	Descontinuar permanentemente.
Miocarditis	2, 3 o 4	Descontinuar permanentemente.

Tabla 2. Modificaciones de dosis recomendadas para JEMPERLI

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario	Grado de gravedad ^a	Modificación de la dosis
Toxicidades neurológicas graves (síndrome miasténico/miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, mielitis transversa)	2, 3 o 4	Descontinuar permanentemente.
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario que afectan a un órgano importante	3	Suspender la dosis. Reiniciar la dosificación cuando la toxicidad se resuelva a Grado 0 o 1.
	4	Descontinuar permanentemente.
Recurrencia de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario después de la resolución a \leq Grado 1 (excepto neumonitis, ver arriba)	3 o 4	Descontinuar permanentemente.
Otras reacciones adversas	Grado de Severidad ^a	Modificación de la dosis
Reacciones relacionadas con la infusión	2	Suspender la dosis. Si se resuelve dentro de 1 hora tras la interrupción de la infusión, se puede reanudar al 50% de la velocidad de infusión original, o reanudarse cuando los síntomas se resuelven con la premedicación. Si el Grado 2 se repite con la premedicación adecuada, suspender permanentemente.
	3 o 4	Descontinuar permanentemente.

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

^b AST = aspartato aminotransferasa

^c ALT = alanina aminotransferasa

^d LSN = límite superior de la normalidad

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

Forma de administración

JEMPERLI es sólo para infusión intravenosa. JEMPERLI debe administrarse por infusión intravenosa utilizando una bomba de infusión intravenosa durante 30 minutos. JEMPERLI no debe administrarse como inyección intravenosa o en bolo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L01FF07	DOSTARLIMAB	CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	500 mg / 10 mL (50 mg / mL)

Adicionalmente, la Sala recomienda que la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima *“ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA”*.

En cuanto a la solicitud de declaración de nueva entidad química con protección de datos, para la cual la Sala requirió justificarla teniendo en consideración que en la actualidad existen anticuerpos monoclonales Anti-PD-1 para al menos uno de los cuales ha expirado el periodo de protección; el interesado argumenta que el único requisito legal exigido para acceder a la protección especial de los datos de prueba es que el principio activo no haya sido previamente incluido en las Normas Farmacológicas colombianas, (el Decreto 2085 de 2002 en el parágrafo del artículo 1 establece que *“No se considerará nueva entidad química los nuevos usos o segundos usos ni las novedades o cambios sobre los siguientes aspectos: Formas farmacéuticas, indicaciones o segundas indicaciones, nuevas combinaciones de entidades químicas conocidas, formulaciones, formas de dosificación, vías de administración, modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética, condiciones de comercialización y empaque y en general, aquellas que impliquen nuevas presentaciones”*; y en el artículo 4 *“La protección a la que se refiere este decreto no aplica en los siguientes casos:... literal b) Cuando la nueva entidad química cuyo Registro Sanitario se solicita es similar a otra que haya sido autorizada y comercializada en Colombia y haya expirado el periodo de protección del artículo tercero”*; así que la Sala encuentra que no es preciso que el único requisito para acceder a la protección del mencionado Decreto sea no estar en Normas Farmacológicas).

Frente a la objeción planteada por la Sala sobre la posible similitud con otros anticuerpos monoclonales anti-PD-1 previamente autorizados, como pembrolizumab, el interesado argumenta que dicha comparación no resulta jurídicamente procedente, ya que el literal b) del artículo 4 del Decreto 2085 excluye de la protección a entidades químicas nuevas *“similares”* a otras previamente comercializadas, pero no define con precisión qué debe entenderse por similitud. En ese sentido, argumenta que el término *“similar”* no puede interpretarse de forma restrictiva basándose únicamente en la diana terapéutica o la base tecnológica de producción, pues ello extendería de manera indebida el alcance de la norma. El interesado aporta elementos técnicos y estructurales que distinguen a

113

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dostarlimab de otros anticuerpos anti-PD-1, incluyendo diferencias en la secuencia primaria de aminoácidos, en la longitud y composición de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) y en la célula huésped utilizada para su producción (la Sala concuerda que no existe una definición de “medicamento similar” en la normatividad colombiana y dado que le compete pronunciarse al respecto en el marco del Decreto 2085 de 2002, considera que compartir el blanco farmacológico, mecanismo de acción y efectos farmacológicos es suficiente para declarar dos medicamentos como similares).

Finalmente, en cuanto a la declaración de nueva entidad química con protección de datos, la Sala encuentra que, aunque dostarlimab no está incluido en Normas Farmacológicas, comparte el mecanismo de acción de pembrolizumab y al igual que este, es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1, por tanto, los considera medicamentos similares y dado que a pembrolizumab se le venció la protección el 20 de febrero de 2022, no recomienda la protección de datos para dostarlimab a la que hace referencia el Decreto 2085 de 2002.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4.0 del producto Jempaerli 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.

3.1.2.13 ELFABRIO® PEGUNIGALSIDASA ALFA 2mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Expediente : 20264116
Radicado : 20231254751 / 20241226411
Fecha : 03/09/2024
Interesado : CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

Comentado [GP3]: Verificar fecha de respuesta de auto

Composición: Cada mL contiene 2 mg de pegunigalsidasa alfa

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

114

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024010901 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral 3.1.2.9. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01 allegados mediante radicado 20241226411
- IPP versión 01 allegados mediante radicado 20241226411

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20231254751 / 20241226411 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024010901 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral 3.1.2.9. SEMNNIMB, para pegunigalsidasa alfa (Elfabrio®) 2 mg/mL concentrado para solución para perfusión, en la indicación “...como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes adultos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de alfa-galactosidasa)”.

En la respuesta al Auto el interesado argumenta que pegunigalsidasa alfa presenta un perfil de seguridad favorable, con más de 140 pacientes tratados y una exposición acumulada de 4874.71 meses-paciente. Las reacciones relacionadas con la infusión (IRRs) son los eventos adversos más comunes, generalmente leves a moderados y manejables. Solo unos pocos casos graves se observaron en el primer año, todos resueltos sin consecuencias fatales. El uso de premedicación y ajustes en la velocidad de infusión son medidas efectivas de mitigación.

Adicionalmente, que en el estudio fase III BALANCE (NCT02795676), la pegunigalsidasa alfa demostró no inferioridad frente a agalsidasa beta en la preservación de la función renal (diferencia en pendientes de eGFR de $-0,36 \text{ mL/min/1,73 m}^2/\text{año}$). En pacientes previamente tratados, los niveles de Lyso-Gb3 permanecieron estables, mientras que en pacientes sin tratamiento previo se observó una reducción significativa correlacionada con la disminución de depósitos de Gb3 renal.

Argumenta también que el programa clínico mostró beneficios clínicos en múltiples órganos y sistemas: estabilización o mejora de la función renal, mantenimiento de valores normales de índice de masa ventricular izquierda (LVMI), ausencia de progresión de fibrosis cardíaca, mejoría en el índice de severidad de Mainz (MSSI) y reducción del dolor (BPI). Los resultados fueron consistentes en poblaciones naïve y en cambio de tratamiento, respaldando la comparabilidad con agalsidasa beta.

Señala que la pegilación confiere mayor estabilidad estructural y prolonga la vida media plasmática (97-134 horas vs ≤ 2 horas en otras ERT); lo que, en su opinión, mejora la distribución hacia riñones y corazón, reduce inmunogenicidad mediante el enmascaramiento de epítomos y disminuye la incidencia de IRRs frente a agalsidasa beta. Adicionalmente, permite esquemas alternativos de dosificación mensual (2 mg/kg cada 4 semanas).

Menciona que la incidencia que la generación de anticuerpos neutralizantes (ADA por sus siglas en inglés) con pegunigalsidasa alfa es menor que con agalsidasa beta (33.3% vs 83%). Los ADA emergentes fueron de bajo título y transitorios, con evidencia de sero-reversión en varios pacientes. Los títulos altos y anticuerpos neutralizantes mostraron impacto en farmacocinética y en menor medida en eficacia clínica, pero sin problemas de seguridad nuevos. El perfil global respalda una inmunogenicidad reducida y manejable.

Finalmente, reitera que en el estudio BALANCE, ambos tratamientos mostraron estabilidad en calidad de vida (EQ-5D-5L). Aunque en pegunigalsidasa alfa se observó mayor empeoramiento en 'actividades habituales' (21.7% vs 9.1%), esto se equilibró con menor empeoramiento en 'dolor/malestar' (17.4% vs 27.3%). En conjunto, los resultados indican estabilización del estado de salud comparable a agalsidasa beta.

La Sala considera que, con base en la información allegada y la argumentación del interesado, que pegunigalsidasa alfa parece tener una actividad enzimática similar a otras ya aprobadas, sin que se demuestre un claro beneficio adicional, persistiendo alguna incertidumbre en relación con los efectos a largo plazo; por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para pegunigalsidasa alfa con la siguiente información así:

Composición: Cada mL contiene 2 mg de pegunigalsidasa alfa

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Indicación:

Pegunigalsidasa alfa (Elfabrio®) está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes adultos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de alfa-galactosidasa) cuando agalsidasa beta no sea tolerada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias

Trazabilidad

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

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

El tratamiento de las RRP se debe basar en la intensidad de la reacción, e incluye la disminución de la velocidad de perfusión y la administración de medicamentos tales como antihistamínicos, antipiréticos o corticosteroides para las reacciones de leves a moderadas. El tratamiento previo con antihistamínicos o corticosteroides puede prevenir ulteriores reacciones en los casos en que se requiera tratamiento sintomático, aunque se produjeron RRP en algunos pacientes después de recibir tratamiento previo.

Hipersensibilidad

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

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

Inmunogenicidad

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

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

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

Glomerulonefritis membranoproliferativa

117

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Excipientes con efecto conocido

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

Las reacciones adversas se presentan en la tabla 2. La información se presenta en función de la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas durante el tratamiento con Elfabrio

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	
	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad* hipersensibilidad de tipo I*	
Trastornos psiquiátricos	agitación*	insomnio
Trastornos del sistema nervioso	parestesia* mareo* cefalea*	síndrome de piernas inquietas neuropatía periférica neuralgia sensación de ardor temblor*
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo	
Trastornos vasculares		rubor hipotensión* hipertensión* linfedema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		broncoespasmo* disnea* irritación de la garganta* congestión nasal* estornudos*
Trastornos gastrointestinales	náuseas* dolor abdominal* diarrea* vómitos*	enfermedad por reflujo gastroesofágico gastritis dispepsia flatulencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema* eritema* prurito*	hipohidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia dolor musculoesquelético*	
Trastornos renales y urinarios		glomerulonefritis membranoproliferativa nefropatía crónica proteinuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		dolor en los pezones
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia* escalofríos* dolor torácico* dolor*	extravasación en el lugar de perfusión edema enfermedad seudogripal dolor en el lugar de perfusión
Exploraciones complementarias		elevación de la temperatura corporal* elevación de las enzimas hepáticas elevación del cociente proteínas/creatinina en orina presencia de leucocitos en la orina elevación del ácido úrico en la sangre aumento de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	reacción relacionada con la perfusión*	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	
	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	extrasístoles supraventriculares	bradicardia* hipertrofia del ventrículo izquierdo

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

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Se notificaron RRP en un total de 32 pacientes (22 %): 26 pacientes (23 %) tratados con 1 mg/kg cada dos semanas y 6 pacientes (20 %) tratados con 2 mg/kg cada cuatro semanas. Los síntomas asociados a RRP notificados con mayor frecuencia con la dosis de 1 mg/kg fueron: hipersensibilidad, escalofríos, mareo, exantema y prurito. Con la dosis de 2 mg/kg, el síntoma notificado con mayor frecuencia fue dolor. Las RRP fueron generalmente de intensidad leve o moderada y se resolvieron sin interrumpir el tratamiento; sin embargo, 5 pacientes (todos ellos hombres, dosis de 1 mg/kg) experimentaron 5 RRP de intensidad grave. Estas 5 RRP también fueron clasificadas como graves. Cuatro de estas reacciones fueron reacciones de hipersensibilidad de tipo I confirmadas y tres dieron lugar a la retirada del estudio. Otro paciente fue retirado posteriormente del estudio tras la aparición de otra RRP moderada.

No obstante, los 5 pacientes se recuperaron al día siguiente de la aparición con el tratamiento adecuado. Las RRP se produjeron generalmente durante el primer año de tratamiento con Elfabrio y no se observó ninguna RRP grave a partir del segundo año.

Inmunogenicidad

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

Glomerulonefritis membranoproliferativa

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

120

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tras la interrupción del tratamiento, los valores de la TFG_e se estabilizaron y la glomerulonefritis se notificó como en resolución.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Sobredosis

No hay informes de sobredosis de Elfabrio durante los estudios clínicos. La dosis máxima estudiada de Elfabrio fue 2 mg/kg de peso corporal cada dos semanas y no se identificaron signos ni síntomas específicos después de las dosis más altas. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas fueron reacción relacionada con la perfusión y dolor en la extremidad. Si se sospecha una sobredosis, se debe solicitar atención médica urgente.

Interacciones:

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

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

Poblaciones Especiales:

Insuficiencia renal o hepática

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

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

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

Población pediátrica

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de pegunigalsidasa alfa en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Elfabrio durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si la pegunigalsidasa alfa/metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que Elfabrio se excreta en la leche (para mayor información ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el posible efecto de la pegunigalsidasa alfa en la fertilidad humana.

Los estudios realizados en animales no muestran indicios de afectación de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se observó mareo o vértigo en algunos pacientes tras la administración de Elfabrio. Estos pacientes deben abstenerse de conducir y utilizar máquinas hasta que los síntomas hayan remitido.

Vía de administración: Perfusión intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

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

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

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

Posología

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

Pacientes que reemplacen el tratamiento con agalsidasa alfa o beta

Durante los 3 primeros meses (6 perfusiones) de tratamiento con Elfabrio, se debe preservar la pauta del tratamiento previo con una retirada escalonada de éste según la tolerabilidad del paciente al medicamento.

Forma de administración

Solo para uso por perfusión intravenosa.

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

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

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

En la sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones se incluye más información acerca de cómo manejar Elfabrio antes de la administración.

Administración en el domicilio

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

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

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

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

Velocidad de perfusión y duración de la perfusión

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

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

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

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

Si los pacientes experimentan reacciones adversas durante la perfusión en el domicilio, deben interrumpir inmediatamente el proceso de perfusión y solicitar la atención de un profesional sanitario.

Puede ser necesario realizar las perfusiones siguientes en un entorno clínico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N60

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A16AB20	PEGUNIGALSIDASA ALFA	CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN	20 mg / 10 mL (2 mg / mL)
A16AB20	PEGUNIGALSIDASA ALFA	CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN	5 mg / 2.5 mL (2 mg / mL)

Finalmente, la Sala recomienda que la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima "ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA".

124

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 02 del producto Elfabrio 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.

3.1.2.14 MYLOTARG® GEMTUZUMAB OZOGAMICINA 5 MG POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20264893
Radicado : 20231262262 / 20241277036
Fecha : 25/10/2024
Interesado : PFIZER S.A.S.

Comentado [GP4]: Ajustar fechas

Composición:

Gemtuzumab Ozogamicina 5mg/vial.

Tras la reconstitución, la solución concentrada contiene 1 mg/mL de gemtuzumab ozogamicina.

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

MYLOTARG está indicado para el tratamiento combinado con daunorubicina (DNR) y citarabina (AraC) en el tratamiento de pacientes adultos o mayores de 18 años de edad con leucemia mieloide aguda (LMA) CD-33 positiva de novo no tratada previamente, excepto la leucemia promielocítica aguda (LPA)

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024015763 emitido mediante Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión LL-PLD_Col_EU SmPC 06Nov2023_v1 allegados mediante radicado 20241277036.
- Información para Prescribir versión LLD_Col_EU SmPC 06Nov2023_v1 allegados mediante radicado 20241277036.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231262262 / 20241277036 se presenta respuesta al Auto No. 2024015763 emitido con base en concepto del Acta No. 19 de 2024 numeral 3.1.2.1. SEMNNIMB para el principio activo gemtuzumab ozogamicina polvo para concentrado para solución para infusión (MYLOTARG® 50 mg), en las indicaciones: 1) *“Leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada: 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); 2) 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; 3) LMA recién diagnosticada: Tratamiento como agente único para el tratamiento de LMA positiva para CD33 recién diagnosticada en pacientes adultos; 4) 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”.*

En el mencionado concepto se recomendó solicitar al interesado presentar 1) información sobre el efecto del medicamento gemtuzumab ozogamicina en calidad de vida; 2) 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; 3) aclarar la falta de correlación entre sobrevida libre de complicaciones con sobrevida global y tasa de respuesta completa en el estudio clínico principal; 4) aclarar cómo se afectan los resultados del metaanálisis de Hills y cols (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. Adicionalmente, se negó la solicitud de declaración de nueva entidad química con protección de datos, debido a 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.

126

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En la respuesta al Auto el interesado señala que no hay herramientas validadas para calidad de vida para trastornos hematológicos y leucemia y que en los estudios no se hicieron evaluaciones de calidad de vida, indica que los beneficios para los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) radican en que al mantener remisión continua se disminuye la aparición de complicaciones de la enfermedad, hay menor necesidad de trasplante allogenico de precursores hematopoyéticos con sus posibles complicaciones, retrasa la necesidad de tratamientos subsiguientes con sus toxicidades, lo que probablemente tenga impacto en la supervivencia global y la calidad de vida, como lo sugieren otros estudios en pacientes con LMA. Informa que en el estudio AAML0531 en niños y adolescentes se evidencia una mejora significativa en la supervivencia libre de eventos (SLE) y la supervivencia global (SG) tiene una tendencia a reducir la mortalidad y que, luego de una revisión interna de los datos y la epidemiología de LMA en América Latina deciden ajustar las indicaciones solicitadas para incluir solamente mayores de 18 años y en terapia combinada. Reiteran que se trata de una necesidad médica insatisfecha y que el medicamento está aprobado por agencias de referencia y de América Latina y que se encuentra incluido en guías de práctica clínica reconocidas.

Argumenta que la SLE es una variable subrogada aceptada para evaluar el beneficio clínico en pacientes con LMA por agencias y expertos. Informa que el metaanálisis inicialmente conducido por Hills y cols utilizó un resumen del estudio Alfa 0701 presentado en encuentro anual de la sociedad americana de hematología y que el interesado realizó metaanálisis en colaboración con Hills, utilizando datos individuales de pacientes incluyendo los resultados finales del estudio Alfa 0701 y otros 4 estudios (publicado en 2019), en el que se utilizaron tres aproximaciones para evaluar la correlación entre SLE y SG, concluyeron una correlación moderada, presentan como hipótesis que la correlación puede estar afectada por las terapias subsiguientes.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Gemtuzumab Ozogamicina 5mg/vial.

Tras la reconstitución, la solución concentrada contiene 1 mg/mL de gemtuzumab ozogamicina.

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Leucemia mieloide aguda (LMA):

- Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) en combinación con daunorubicina (DNR) y citarabina (AraC) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

127

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

leucemia mieloide aguda (LMA) CD-33 positiva de novo no tratada previamente con riesgo citogenético favorable o intermedio confirmado, excepto la leucemia promielocítica aguda (LPA).

**No se ha demostrado que mejore la supervivencia global, la tasa de respuesta completa o la calidad de vida.*

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado se deben registrar claramente.

Hepatotoxicidad, que incluye enfermedad hepática venooclusiva/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS)

Se han notificado casos de hepatotoxicidad, incluida insuficiencia hepática potencialmente mortal, y a veces mortal, y EVO/SOS en pacientes tratados con MYLOTARG.

De acuerdo con un análisis de los posibles factores de riesgo, los pacientes adultos que recibieron MYLOTARG en monoterapia, ya sea antes o después de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), y los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave tienen un mayor riesgo de presentar EVO.

Debido al riesgo de EVO/SOS, se deben vigilar estrechamente los signos y síntomas de EVO/SOS; éstos pueden incluir elevaciones de los valores de ALT, AST, bilirrubina total y fosfatasa alcalina, que se deben controlar antes de cada dosis de MYLOTARG, hepatomegalia (que puede ser dolorosa), aumento rápido de peso y ascitis. Si se controla solo la bilirrubina total, puede que no se identifiquen todos los pacientes con riesgo de EVO/SOS. En los pacientes que presenten pruebas hepáticas anormales, se recomienda un control más frecuente de las pruebas hepáticas y de los signos y síntomas clínicos de hepatotoxicidad. En los pacientes que vayan a someterse a un TCMH, se recomienda un control estrecho de las pruebas hepáticas en el periodo posterior al TCMH, según proceda.

No se encontró una relación definitiva entre la EVO y el tiempo de TCMH con respecto a las dosis más altas de MYLOTARG en monoterapia; sin embargo, el estudio ALFA-0701 recomendó un intervalo de 2 meses entre la última dosis de MYLOTARG y el TCMH.

El manejo de los signos o síntomas de toxicidad hepática puede requerir la interrupción de la dosis o suspensión del tratamiento con MYLOTARG. En pacientes que experimenten EVO/SOS, se debe suspender el tratamiento con MYLOTARG y los pacientes deben ser tratados según la práctica médica estándar.

Reacciones asociadas a la infusión (incluyendo anafilaxia)

128

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones asociadas a la infusión, incluyendo anafilaxia. Se han notificado casos de reacciones mortales asociadas a la infusión durante la fase poscomercialización. Los signos y síntomas de las reacciones asociadas a la infusión pueden incluir fiebre y escalofríos y, con menor frecuencia, hipotensión, taquicardia y síntomas respiratorios que se pueden producir durante las primeras 24 horas tras la administración. La infusión de MYLOTARG se debe realizar bajo estrecha vigilancia clínica, incluyendo el control del pulso, la presión arterial y la temperatura. Se recomienda la premedicación con un corticoesteroide, antihistamínico y paracetamol 1 hora antes de la administración de MYLOTARG. La infusión debe interrumpirse de inmediato en pacientes que presenten indicios de reacciones graves, especialmente disnea, broncoespasmo o hipotensión clínicamente significativa. Los pacientes deben ser vigilados hasta que los signos y síntomas desaparezcan por completo.

Se debe considerar seriamente la interrupción del tratamiento en los pacientes que presenten signos o síntomas de anafilaxia, incluidos los síntomas respiratorios graves o la hipotensión clínicamente significativa

Mielosupresión

En los ensayos clínicos, se notificaron casos de neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril, linfopenia y pancitopenia, algunos de los cuales fueron potencialmente mortales o mortales (ver sección 4.8). Las complicaciones asociadas con la neutropenia y la trombocitopenia pueden incluir infecciones y reacciones de sangrado/hemorragia, respectivamente. Se han notificado infecciones y reacciones de sangrado/hemorragia, algunos de los cuales fueron potencialmente mortales o mortales.

Se deben controlar los hemogramas completos antes de cada dosis de MYLOTARG. Durante el tratamiento, se debe vigilar a los pacientes para detectar cualquier signo y síntoma de infección, sangrado/hemorragia u otros efectos de la mielosupresión. Está indicado llevar a cabo controles rutinarios de vigilancia clínica y de laboratorio durante y después del tratamiento.

El tratamiento de pacientes con infección grave, sangrado/hemorragia u otros efectos de la mielosupresión, incluida la neutropenia grave o la trombocitopenia persistente, puede requerir un retraso de la dosis o la suspensión permanente del tratamiento con MYLOTARG.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En los ensayos clínicos se ha notificado SLT. Se han notificado casos mortales de SLT complicados por insuficiencia renal aguda durante la fase poscomercialización. En pacientes con LMA hiperleucocitaria, se debe considerar la leuorreducción con hidroxiurea o leucoféresis para reducir el recuento de leucocitos periféricos por debajo de 30.000/mm³ antes de la administración de MYLOTARG para reducir el riesgo de inducir SLT.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar cualquier signo y síntoma de SLT y se deben tratar según la práctica médica estándar. Se deben tomar las medidas apropiadas para ayudar a prevenir la aparición de hiperuricemia asociada a lisis tumoral como, por ejemplo, la hidratación, la administración de antihiperuricémicos (p. ej., alopurinol) u otros fármacos para el tratamiento de la hiperuricemia (p. ej., rasburicasa). LMA con citogenética de riesgo adverso.

La eficacia de MYLOTARG se ha observado en pacientes con LMA con citogenética de riesgo favorable e intermedio, con incertidumbre respecto al tamaño del efecto en pacientes con citogenética adversa. Cuando los resultados de las pruebas citogenéticas estén disponibles para los pacientes tratados con MYLOTARG en combinación con daunorubicina y citarabina para la LMA de novo recién diagnosticada, se debe considerar si el beneficio potencial de continuar el tratamiento con MYLOTARG supera los riesgos para cada paciente individual.

Anticoncepción

A las mujeres en edad fértil o a las parejas de mujeres en edad fértil se les debe aconsejar que utilicen 2 métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con MYLOTARG durante al menos 7 meses (mujeres) o 4 meses (hombres) después de la última dosis.

Excipientes

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

Este medicamento puede ser preparado para la administración con soluciones que contienen sodio, y esto se debe considerar en relación con el sodio total de todas las fuentes que se administrarán al paciente.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de MYLOTARG se basa en los datos de pacientes con leucemia mieloide aguda obtenidos del estudio de tratamiento combinado ALFA-0701, de los estudios en monoterapia y de la experiencia poscomercialización. En el estudio de terapia combinada, los datos de seguridad compuestos por las reacciones adversas emergentes durante el tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) seleccionadas que se consideraban las más importantes para comprender el perfil de seguridad de MYLOTARG consistieron en hemorragias de todos los grados, EVO de todos los grados e infecciones graves. Todas estas TEAE se determinaron como reacciones adversas debidas al medicamento. Debido a esta limitada recopilación de datos, los datos de laboratorio del estudio de tratamiento combinado se incluyen en la tabla 5. La información sobre las reacciones adversas debidas al medicamento procedentes de los estudios en monoterapia que utilizan la pauta no fraccionada (estudios 201/202/203) y de la experiencia poscomercialización se presenta en la tabla 6, y el estudio en monoterapia B1761031 que

utiliza la pauta fraccionada se presenta en la sección siguiente, para proporcionar una caracterización completa de las reacciones adversas debidas al medicamento.

En el estudio de tratamiento combinado ALFA-0701, las reacciones adversas graves debidas al medicamento clínicamente relevantes fueron hepatotoxicidad, incluyendo EVO/SOS (3,8 %), hemorragia (9,9 %), infección grave (41,2 %) y síndrome de lisis tumoral (1,5 %). En los estudios en monoterapia (estudios 201/202/203), las reacciones adversas graves clínicamente relevantes debidas al medicamento también incluyeron reacciones relacionadas con la infusión (2,5 %), trombocitopenia (21,7 %) y neutropenia (34,3 %). En el estudio en monoterapia B1761031, las reacciones adversas graves clínicamente relevantes debidas al medicamento incluyeron infección (30,0 %), neutropenia febril (22,0 %), pirexia (6,0 %), hemorragia (4,0 %), trombocitopenia (4,0 %), anemia (2,0 %) y taquicardia (2,0 %).

Las reacciones adversas debidas al medicamento más frecuentes (> 30 %) en el estudio de terapia combinada fueron hemorragia e infección. En los estudios en monoterapia (estudios 201/202/203), las reacciones adversas debidas al medicamento más frecuentes (> 30 %) incluyeron pirexia, náusea, infección, escalofríos, hemorragia, vómitos, trombocitopenia, fatiga, cefalea, estomatitis, diarrea, dolor abdominal y neutropenia. En el estudio en monoterapia B1761031, las reacciones adversas debidas al medicamento más frecuentes (> 30 %) incluyeron infección (50,0 %), neutropenia febril (40,0 %) y hemorragia (32,0 %).

Las reacciones adversas debidas al medicamento más frecuentes (≥ 1 %) que llevaron a la interrupción permanente en el estudio de tratamiento combinado fueron trombocitopenia, EVO, hemorragia e infección. Las reacciones adversas debidas al medicamento más frecuentes (≥ 1 %) que llevaron a la interrupción permanente en los estudios en monoterapia (estudios 201/202/203) fueron infección, hemorragia, insuficiencia multiorgánica y EVO. Las reacciones adversas debidas al medicamento que llevaron a la interrupción permanente en el estudio en monoterapia B1761031 fueron infección y pirexia.

Tabla de reacciones adversas debidas al medicamento

Las reacciones adversas debidas al medicamento se presentan conforme a la clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) y por categorías de frecuencia, definidas mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas debidas al medicamento se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5. Reacciones adversas debidas al medicamento seleccionadas[†] en pacientes que recibieron MYLOTARG en el estudio de tratamiento combinado (ALFA-0701)

Clasificación por órganos y sistemas <i>Frecuencia</i> Término preferente	MYLOTARG + daunorubicina + citarabina (N = 131)		Daunorubicina + citarabina (N = 137)	
	Todos los grados %	Grado 3/4 %	Todos los grados %	Grado 3/4 %
Infecciones e infestaciones				
<i>Muy frecuentes</i>				
Infección ^a	77,9	76,3	77,4	74,4
Trastornos vasculares				
<i>Muy frecuentes</i>				
Hemorragia ^b	90,1	20,6	78,1	8,8
Trastornos hepatobiliares				
<i>Frecuentes</i>				
Enfermedad hepática venooclusiva ^c	4,6	2,3	1,5	1,5
Exploraciones complementarias ***				
<i>Muy frecuentes</i>				
Hemoglobina disminuida	100	86,2	100	89,7
Plaquetas disminuidas	100	100	100	100
Leucocitos disminuidos	100	100	99,3	99,3
Linfocitos (absolutos) disminuidos	98,5	90,7	97,8	89,6
Neutrófilos disminuidos	97,7	96,1	98,5	97,0
Hiper glucemia	92,0	19,2	91,1	17,8
Aspartato aminotransferasa (AST) elevada	89,2	14,0	73,9	9,0
Tiempo de protrombina prolongado	84,8	3,3	89,1	0
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	80,0	6,4	57,5	5,5
Fosfatasa alcalina elevada	79,7	13,3	68,9	5,3
Alanina aminotransferasa (ALT) elevada	78,3	10,9	81,3	15,7
Bilirrubina en sangre elevada	51,6	7,1	50,8	3,8
Hiperuricemia	32,5	2,6	28,5	0

Abreviaturas: N = número de pacientes; TP = término preferente.

[†]Con desenlace mortal.

^{**}Solo se recopilaron datos de seguridad seleccionados en este estudio de LMA recién diagnosticada.

^{***}Frecuencia basada en valores de laboratorio (grado según el Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU. [CTCAE del NCI] v4.03).

^a Infección incluye sepsis y bacteriemia (53,4 %), infección fúngica (15,3 %), infección del tracto respiratorio inferior (5,3 %), infección bacteriana (9,2 %), infección gastrointestinal (8,4 %), infección cutánea (2,3 %) y otras infecciones (28,4 %).

^b Hemorragia incluye hemorragia del sistema nervioso central (3,1 %), hemorragia gastrointestinal superior (33,6 %), hemorragia gastrointestinal inferior (17,6 %), hemorragia subcutánea (60,3 %), otras hemorragias (64,9 %) y epistaxis (62,6 %).

^c Enfermedad hepática venooclusiva incluye los siguientes términos preferentes notificados: enfermedad venooclusiva y enfermedad hepática venooclusiva*.

Tabla 6. Reacciones adversas debidas al medicamento en pacientes que recibieron MYLOTARG en los estudios en monoterapia[™] y durante la experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Todos los grados %	Grado 3/4 %
Frecuencia		
Término preferente		
Infecciones e infestaciones		
<i>Muy frecuentes</i>		
Infección**	68,2	32,8
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
<i>Muy frecuentes</i>		
Neutropenia febril	19,1	11,6
Trombocitopenia [‡]	48,4	48,0
Neutropenia [‡]	30,3	29,2
Anemia [‡]	27,1	24,2
Leucopenia [‡]	26,7	26,7
<i>Frecuentes</i>		
Panцитopenia [‡]	5,0	4,3
Linfopenia [‡]	3,6	3,2
Trastornos del sistema inmunológico		
<i>Frecuentes</i>		
Reacción asociada a la infusión [‡]	7,6	3,6
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
<i>Muy frecuentes</i>		
Hiperglucemia [‡]	11,2	6,9
Apetito disminuido	27,1	6,1
<i>Frecuentes</i>		
Síndrome de lisis tumoral**	2,5	1,8
Trastornos del sistema nervioso		
<i>Muy frecuentes</i>		
Cefalea	38,3	12,3
Trastornos cardiacos		
<i>Muy frecuentes</i>		
Taquicardia [‡]	13,0	4,3
Trastornos vasculares		
<i>Muy frecuentes</i>		
Hemorragia**	67,1	23,8
Hipotensión [‡]	20,2	14,8
Hipertensión [‡]	17,3	10,5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
<i>Muy frecuentes</i>		
Disnea [‡]	27,4	12,6
<i>Frecuencia no conocida</i>		
Neumonía intersticial*		
Trastornos gastrointestinales		
<i>Muy frecuentes</i>		
Vómitos	60,6	33,6
Diarrea	33,9	14,8
Dolor abdominal [‡]	33,2	7,2

Clasificación por órganos y sistemas	Todos los grados %	Grado 3/4 %
Frecuencia		
Término preferente		
Náuseas	71,1	39,3
Estomatitis ^o	36,1	12,3
Estreñimiento	25,3	5,0
Frecuentes		
Ascitis	2,9	0,4
Dispepsia	8,7	1,1
Esofagitis	1,8	0,7
Frecuencia no conocida		
Colitis neutropénica ^a		
Trastornos hepatobiliares		
Muy frecuentes		
Transaminasas elevadas ^o	24,5	18,8
Hiperbilirrubinemia ^a	13,0	10,5
Frecuentes		
Enfermedad hepática venooclusiva ^{**}	2,9	1,1
Hepatomegalia	2,5	0,7
Ictericia	2,2	1,1
Función hepática anormal [†]	2,5	1,4
Gamma-glutamyltransferasa elevada	1,8	0,7
Poco frecuentes		
Insuficiencia hepática ^{**}	0,4	0,4
Síndrome de Budd-Chiari ^{**}	0,4	0,4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes		
Erupción ^o	19,9	5,8
Frecuentes		
Eritema ^o	9,4	2,2
Prurito	5,4	0,4
Trastornos renales y urinarios		
Frecuencia no conocida		
Cistitis hemorrágica ^a		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes		
Pirexia ^o	82,7	52,3
Edema ^o	21,3	3,2
Fatiga ^o	41,2	11,2
Escalofríos	67,9	17,3
Frecuentes		
Insuficiencia multiorgánica ^a	2,2	0,7
Exploraciones complementarias		
Muy frecuentes		
Lactatodeshidrogenasa en suero elevada	16,6	7,2

Clasificación por órganos y sistemas	Todos los grados %	Grado 3/4 %
Frecuencia		
Término preferente		
Frecuentes		
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	8,7	6,1

- ¹Incluye desenlace mortal.
- ²Incluye reacciones adversas debidas al medicamento mortales en la fase poscomercialización.
- ³MYLOTARG en el tratamiento de la recaída de LMA (9 mg/m²) (Estudios 201/202/203).
- ⁴Casos individuales.
- Abreviatura: TP = término preferente.
- ⁵Infección incluye sepsis y bacteriemia (25,6 %), infección fúngica (10,5 %), infección del tracto respiratorio inferior (13,0 %), infección del tracto respiratorio superior (4,3 %), infección bacteriana (3,6 %), infección viral (24,2 %), infección gastrointestinal (3,3 %), infección cutánea (7,9 %) y otras infecciones (19,5 %). También se notificaron infecciones pulmonares fúngicas posteriores a la comercialización (categoría de frecuencia no conocida) que incluyen micosis pulmonar y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*⁶; e infecciones bacterianas, incluida la infección por *Stenotrophomonas*.
- ⁷Trombocitopenia incluye los siguientes TP notificados: recuento de plaquetas disminuido y trombocitopenia⁸.
- ⁸Neutropenia incluye los siguientes TP notificados: neutropenia, granulocitopenia y recuento de neutrófilos disminuido.
- ⁹Anemia incluye los siguientes TP notificados: anemia y hemoglobina disminuida.
- ¹⁰Leucopenia incluye los siguientes TP notificados: leucopenia y recuento de leucocitos disminuido.
- ¹¹Panцитopenia incluye los siguientes TP notificados: pancitopenia e insuficiencia de médula ósea.
- ¹²Linfopenia incluye los siguientes TP notificados: linfopenia y recuento de linfocitos disminuido.
- ¹³Reacción asociada a la infusión incluye los siguientes TP notificados: reacción asociada a la infusión, urticaria, hipersensibilidad, broncoespasmo, hipersensibilidad al medicamento y urticaria en la zona de inyección¹⁴.
- ¹⁴Hiper glucemia incluye los siguientes TP notificados: hiperglucemia y glucosa en sangre elevada¹⁵.
- ¹⁵Taquicardia incluye los siguientes TP notificados: taquicardia, taquicardia sinusal, frecuencia cardíaca aumentada¹⁶ y taquicardia supraventricular¹⁷.
- ¹⁶Hemorragia incluye hemorragia del sistema nervioso central (5,1 %), hemorragia gastrointestinal superior (21,3 %), hemorragia gastrointestinal inferior (15,2 %), hemorragia subcutánea (28,5 %), otras hemorragias (32,9 %) y epistaxis (28,5 %).
- ¹⁷Hipertensión incluye los siguientes TP notificados: hipotensión y presión arterial disminuida.
- ¹⁸Hipertensión incluye los siguientes TP notificados: hipertensión y presión arterial aumentada.
- ¹⁹Disnea incluye los siguientes TP notificados: disnea y disnea de esfuerzo.
- ²⁰Dolor abdominal incluye los siguientes TP notificados: dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, molestia abdominal y dolor a la palpación abdominal.
- ²¹Estomatitis incluye los siguientes TP notificados: inflamación de mucosa, dolor orofaríngeo, estomatitis, ulceración de boca, dolor bucal, ampollas en la mucosa bucal, estomatitis aftosa, ulceración de la lengua, glosodinia, eritema de mucosa bucal, glositis²² y ampollas orofaríngeas²³.
- ²²Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP notificados: transaminasas elevadas, lesión hepatocelular, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada y enzimas hepáticas aumentadas.
- ²³Hiperbilirubinemia incluye los siguientes TP notificados: bilirrubina en sangre elevada e hiperbilirubinemia.
- ²⁴Enfermedad hepática venooclusiva incluye los siguientes TP notificados: enfermedad venooclusiva y enfermedad hepática venooclusiva²⁵.
- ²⁵Función hepática anormal incluye los siguientes TP notificados: prueba de función hepática anormal y función hepática anormal.
- ²⁶Erupción incluye los siguientes TP notificados: erupción, dermatitis²⁷, dermatitis alérgica²⁸, dermatitis ampulosa, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa²⁹, erupción medicamentosa, prurito alérgico³⁰ y erupción eritematosa³¹, erupción macular³², erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción vesicular³³.
- ³⁴Eritema incluye los siguientes TP notificados: eritema en el lugar de entrada de un catéter, eritema y eritema en la zona de infusión³⁵.
- ³⁵Pirexia incluye los siguientes TP notificados: pirexia, temperatura corporal elevada e hipertermia.
- ³⁶Edema incluye los siguientes TP notificados: Edema, edema facial, edema periférico, hinchazón de cara, edema generalizado y edema periorbital.
- ³⁷Fatiga incluye los siguientes TP notificados: fatiga, astenia, letargo y malestar.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Hepatotoxicidad, incluyendo EVO/SOS hepática

En el estudio de tratamiento combinado, se recopilaron las pruebas de laboratorio hepáticas con alteraciones y la EVO. Los estudios en monoterapia proporcionan una caracterización adicional de las reacciones adversas hepatotóxicas.

En el estudio de terapia combinada (N = 131), se notificó EVO en 6 (4,6%) pacientes durante o después del tratamiento, 2 (1,5%) de estas reacciones fueron mortales (ver tabla 5). Cinco (3,8%) de estas reacciones de EVO se produjeron en los 28 días siguientes a la administración de cualquier dosis de gemtuzumab ozogamicina. Un caso de EVO se produjo más de 28 días después de la última dosis de gemtuzumab ozogamicina; uno de estos casos se produjo unos días después de haber comenzado una pauta de acondicionamiento para un TCMH. La mediana del tiempo desde la última dosis de gemtuzumab ozogamicina hasta la aparición de EVO fue de 9 días (intervalo: 2 - 298 días).

También se notificó EVO en 2 pacientes que recibieron MYLOTARG como tratamiento de seguimiento después de una recaída de LMA tras el tratamiento con quimioterapia en el grupo control del estudio de tratamiento combinado. Ambos pacientes experimentaron EVO más de 28 días después de la última dosis de gemtuzumab ozogamicina. Uno de estos pacientes experimentó EVO 25 días después del TCMH posterior.

En el estudio en monoterapia B1761031, no se notificaron acontecimientos de EVO en ningún paciente. Sin embargo, 1 (2,0 %) paciente presentó síndrome de fuga capilar mortal con síntomas consistentes con EVO (ascitis e hiperbilirrubinemia). Los acontecimientos de hepatotoxicidad grado 3 incluyeron aumento de gamma-glutamilttransferasa (4,0 %), alanina aminotransferasa elevada (2,0 %), aspartato aminotransferasa elevada (2,0 %), hipoalbuminemia (2,0 %) y transaminasas elevadas (2,0 %). Ningún paciente presentó hepatotoxicidad de grado 4 o grado 5.

Según un análisis de los posibles factores de riesgo sobre los pacientes adultos que recibieron MYLOTARG no fraccionado en monoterapia, se observó que los pacientes que se sometieron a un TCMH antes de la exposición a gemtuzumab ozogamicina fueron 2,6 veces más propensos (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,448; 4,769) a presentar EVO que los pacientes sin TCMH antes del tratamiento con gemtuzumab ozogamicina; los pacientes que habían recibido un TCMH tras el tratamiento con gemtuzumab ozogamicina fueron 2,9 veces más propensos (IC del 95%: 1,502; 5,636) a presentar EVO que los pacientes sin TCMH tras el tratamiento con gemtuzumab ozogamicina; y los pacientes que padecían insuficiencia hepática moderada/grave al inicio del estudio fueron 8,7 veces más propensos (IC del 95%: 1,879; 39,862) a presentar EVO que los pacientes que no padecían insuficiencia hepática moderada/grave al inicio del estudio.

Los pacientes deben ser vigilados por si presentan hepatotoxicidad. El tratamiento de los signos o síntomas de toxicidad hepática puede requerir la interrupción de la dosis o la suspensión del tratamiento con MYLOTARG.

Mielosupresión

En el estudio de terapia combinada en pacientes con LMA de novo no tratada y tratados previamente con dosis fraccionadas de gemtuzumab ozogamicina en combinación con quimioterapia, se observaron disminuciones de grado 3/4 de leucocitos, neutrófilos y plaquetas en 131 (100%), 124 (96,1%) y 131 (100%) pacientes, respectivamente.

Durante la fase de inducción, 109 (83,2%) y 99 (75,6%) pacientes presentaron recuperación del recuento plaquetario a 50.000/mm³ y 100.000/mm³, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la recuperación del recuento plaquetario a 50.000/mm³ y 100.000/mm³ fue de 34 y 35 días, respectivamente. Durante la fase 1 de consolidación, 92 (94,8%) y 71 (73,2%) pacientes presentaron recuperación del recuento plaquetario a 50.000/mm³ y 100.000/mm³, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la recuperación del recuento plaquetario a 50.000/mm³ y 100.000/mm³ fue de 32 y 35 días, respectivamente. Durante la fase 2 de consolidación, 80 (97,6%) y 70 (85,4%) pacientes presentaron recuperación del recuento plaquetario a 50.000/mm³ y 100.000/mm³, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la recuperación del recuento plaquetario a 50.000/mm³ y 100.000/mm³ fue de 36,5 y 43 días, respectivamente.

Se produjo trombocitopenia con recuentos plaquetarios <50.000/mm³ que persistieron durante 45 días tras el inicio del tratamiento para los pacientes que respondieron (RC y recuperación plaquetaria incompleta [RCp]) en 22 (20,4%) de los pacientes. El número de pacientes con trombocitopenia persistente se mantuvo similar en todos los ciclos de tratamiento (8 [7,4%] pacientes en la fase de inducción, 8 [8,5%] pacientes en la fase 1 de consolidación y 10 [13,2%] pacientes en la fase 2 de consolidación).

Durante la fase de inducción, 121 (92,4%) y 118 (90,1%) pacientes presentaron recuperación de neutrófilos documentada a un RAN de 500/mm³ y 1.000/mm³, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la recuperación de neutrófilos a un RAN de 500/mm³ y 1.000/mm³ fue de 25 días. Durante la fase de consolidación 1 del tratamiento, 94 (96,9%) pacientes presentaron recuperación de neutrófilos a recuentos de 500/mm³ y 91 (94%) pacientes presentaron recuperación a recuentos de 1.000/mm³. La mediana de tiempo hasta la recuperación de neutrófilos a un RAN de 500/mm³ y 1.000/mm³ fue de 21 y 25 días, respectivamente. Durante la fase de consolidación 2 de la terapia, 80 (97,6%) pacientes presentaron recuperación de neutrófilos a recuentos de 500/mm³ y 79 (96,3%) pacientes presentaron recuperación a recuentos de 1.000/mm³. La mediana de tiempo hasta la recuperación de neutrófilos a un RAN de 500/mm³ y 1.000/mm³ fue de 22 y 27 días, respectivamente.

En el estudio de terapia combinada en pacientes con LMA de novo tratados con dosis fraccionadas de gemtuzumab ozogamicina en combinación con quimioterapia (N = 131), 102 (77,9%) pacientes experimentaron infecciones graves por cualquier causa (grado ≥ 3). Se notificó muerte relacionada con el tratamiento por choque séptico en 1 (0,8%) paciente.

Se notificó infección grave mortal en 2 (1,53%) pacientes del grupo de MYLOTARG y en 4 (2,92%) pacientes del grupo control.

En el estudio de tratamiento combinado (N = 131), se notificaron reacciones de sangrado/hemorragia de todos los grados y de grado 3/4 en 118 (90,1%) y 27 (20,6%) pacientes, respectivamente. Las reacciones de sangrado/hemorragia de grado 3 más frecuentes fueron hematemesis (3,1%), hemoptisis (3,1%) y hematuria (2,3%). Se notificaron reacciones de sangrado/hemorragia de grado 4 en 4 (3,1%) pacientes

(hemorragia gastrointestinal, hemorragia y hemorragia alveolar pulmonar [2 pacientes]). Se notificaron reacciones de sangrado/hemorragia mortales en 3 (2,3%) pacientes (hematoma cerebral, hematoma intracraneal y hematoma subdural).

En el estudio en monoterapia B1761031 (N = 50), se notificaron infecciones de grado 3/4 en 10 (20%) pacientes. Las infecciones de grado 3/4 notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5,0\%$) fueron sepsis y neumonía en 3 (6,0%) pacientes, cada una de ellas. Seis (6) (12,0%) pacientes presentaron infección de grado 5 (sepsis en 4 [8,0%] pacientes, neumonía atípica y neumonía por COVID-19 en 1 [2,0%] paciente cada una). Se notificaron acontecimientos de sangrado/hemorragia de cualquier grado en 16 (32,0%) pacientes. Se produjeron acontecimientos de hemorragia de grado 3/4 en 2 (4,0%) pacientes (hemorragia gástrica de grado 3 y hemorragia intracraneal traumática de grado 4 en 1 paciente cada una). No se notificaron acontecimientos mortales de sangrado/hemorragia.

El tratamiento de pacientes con infección grave, sangrado/hemorragia u otros efectos de la mielosupresión, incluida la neutropenia grave o la trombocitopenia persistente, puede requerir un retraso de la dosis o la suspensión permanente del tratamiento con MYLOTARG.

Immunogenicidad

Al igual que ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad.

Se evaluó el anticuerpo antimedicamento (ADA, por sus siglas en inglés) frente a MYLOTARG mediante el método de electroquimioluminiscencia (EQL). Para los pacientes cuyas muestras de ADA dieron positivo, se desarrolló un análisis en células aisladas para medir los anticuerpos neutralizantes (NAb, por sus siglas en inglés) frente a MYLOTARG.

En el estudio en monoterapia B1761031 realizado en 50 pacientes adultos tratados con LMA CD33 positiva recidivante o refractaria, la incidencia de ADA y NAb fue de 12,0% (6/50) y 2,0% (1/50), respectivamente. La presencia de ADA no tuvo efectos estadísticamente significativos o clínicamente relevantes sobre la FC del anticuerpo hP67.6 total o la calicheamicina conjugada. Ninguno de los pacientes experimentó anafilaxia, hipersensibilidad u otras secuelas clínicas relacionadas con el ADA. No hubo indicios de que la presencia de ADA tuviera una relación directa con posibles problemas de seguridad.

En la parte de búsqueda de dosis del estudio MyeChild 01, en 54 pacientes pediátricos tratados de ≥ 12 meses con LMA de nuevo diagnóstico, la incidencia global de ADA en todas las cohortes fue del 2% (1/49). No se notificaron reacciones adversas de especial interés (AESI, por sus siglas en inglés) relacionadas con la infusión en el paciente positivo para ADA.

La detección de ADAs depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. La incidencia de resultados positivos en la prueba de anticuerpos se puede ver influenciada por varios factores, incluida la metodología de la prueba, las concentraciones

de gemtuzumab ozogamicina circulante, el manejo de las muestras, el momento de la toma de la muestra, los tratamientos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, comparar la incidencia de anticuerpos frente a gemtuzumab ozogamicina con la incidencia de anticuerpos frente a otros medicamentos puede ser engañoso.

Población pediátrica

LMA no tratada previamente

No se ha establecido la seguridad y eficacia de MYLOTARG en niños y adolescentes menores de 15 años con LMA no tratada previamente.

En el estudio pediátrico completado de fase 3 aleatorizado AAML0531 de gemtuzumab ozogamicina combinado con tratamiento intensivo de primera línea en 1.063 niños recién diagnosticados (93,7% de los pacientes < 18 años) y adultos jóvenes (6,3% de los pacientes) con LMA de novo de 0 a 29 años, el perfil de seguridad fue similar al observado en los otros estudios de gemtuzumab ozogamicina combinado con quimioterapia intensiva en pacientes adultos con LMA de novo. Sin embargo, no se estableció ninguna dosis óptima de gemtuzumab ozogamicina para pacientes pediátricos, ya que durante el segundo periodo de intensificación tras la segunda dosis de gemtuzumab ozogamicina del estudio AAML0531, una mayor proporción de pacientes del grupo de gemtuzumab ozogamicina experimentó un tiempo de recuperación de neutrófilos prolongado (> 59 días) comparado con el grupo comparador (21,0% frente a 11,5%), y más pacientes murieron durante la remisión (5,5% frente a 2,8%).

En la parte de búsqueda de dosis del estudio pediátrico MyeChild 01 de gemtuzumab ozogamicina combinado con tratamiento de inducción (citarabina más ya sea mitoxantrona o daunorubicina liposomal) realizado en 54 niños de ≥ 12 meses, con LMA de nuevo diagnóstico, el perfil de seguridad fue similar al observado en los otros estudios de gemtuzumab ozogamicina combinado con quimioterapia intensiva en pacientes adultos y pediátricos con LMA de novo. La tasa de infección de cualquier grado fue del 57,4 %. Las reacciones adversas \geq grado 3 notificadas con más frecuencia en todas las cohortes fueron neutropenia febril (92,6 %), trombocitopenia (90,7 %), neutropenia (87,0 %) y anemia (83,3 %). Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia en todas las cohortes fueron neutropenia febril (29,6 %) e infección (14,8 %). El 13,3 %, el 15,0 % y el 57,9 % de los pacientes en las cohortes 1, 2 y 3, respectivamente, experimentaron neutropenia febril grave. Para el día 45 después del ciclo 1 o 2, el 27,8 % de los pacientes no había recuperado un recuento de neutrófilos de 1.000/mm³ y el 11,1 % de los pacientes no había recuperado un recuento de plaquetas no dependiente de transfusiones de 80.000/mm³ debido a aplasia/hipoplasia de la médula ósea documentada. Se produjeron casos de EVO durante el periodo posterior al trasplante en el 13 % de los pacientes. Se observaron casos de EVO mortal en el 1,9 % de los pacientes. LMA recidivante o refractaria

No se ha establecido la seguridad y eficacia de MYLOTARG en pacientes pediátricos con LMA recidivante o refractaria.

Los resultados de seguridad de una revisión sistemática de la literatura médica de estudios que han evaluado MYLOTARG en pacientes pediátricos se presentan en la tabla 7.

Tabla 7. Resultados de seguridad de una revisión sistemática de la literatura médica en pacientes pediátricos con LMA recidivante o refractaria que recibieron MYLOTARG

	Monoterapia			Combinación*		
	MYLOTARG fraccionado ^b			MYLOTARG no fraccionado ^b		
	Número de estudios	N por estudio (intervalo)	Tasa (%)	Número de estudios	N por estudio (intervalo)	Tasa (%)
EVO	1	6	0	10	5; 30	6,8
EVO tras el TCMH	No notificada			5	4; 14	19,1
Muerte ^d	1	6	0	4	6; 29	10,6
Infección	5 estudios; N por estudio (intervalo) 12-30; 28,4%			4 estudios; N por estudio (intervalo) 12-84; 42,2%		
Mielosupresión ^e	Casi todos los pacientes (> 90%) experimentaron mielosupresión en todos los estudios					

a: Cuando MYLOTARG se administró en combinación, citarabina fue parte de la combinación estudiada en 8 de los 9 estudios.
b: Dosis fraccionadas hace referencia a una pauta posológica de MYLOTARG de 3 mg/m² en los días 1, 4 y 7. Dosis no fraccionadas hace referencia a la administración de MYLOTARG (intervalo de dosis total 1,8 mg/m²-9 mg/m²) 2 veces durante un ciclo con al menos 14 días de diferencia.
c: Las tasas en todos los estudios se calcularon mediante la ponderación de la varianza inversa con efectos fijos. Las proporciones se transformaron utilizando la transformación arco seno doble de Freeman-Tukey antes de combinar los estudios, y la tasa combinada estimada se transformó nuevamente utilizando la media armónica de los tamaños de las muestras del estudio.
d: En los 30 días posteriores a la última dosis de MYLOTARG.
e: Cuando se analizó, la mediana de la recuperación (definida como 20 x 10⁹/L o 50 x 10⁹/L para plaquetas y 0,5 x 10⁹/L para neutrófilos) osciló entre 42-48 días para plaquetas y 30-37 días para neutrófilos.

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 Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis con MYLOTARG durante la experiencia clínica.

No se han probado dosis únicas superiores a 9 mg/m² en adultos. El tratamiento de la sobredosis de MYLOTARG debe consistir en medidas de soporte generales.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con MYLOTARG.

Poblaciones Especiales:

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática definida como bilirrubina total $\leq 2 \times$ límite superior normal (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 2,5 \times$ LSN. Posponer MYLOTARG hasta la recuperación de la bilirrubina total a $\leq 2 \times$ LSN y AST y ALT a $\leq 2,5 \times$ LSN antes de cada dosis (ver tabla 4).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. MYLOTARG no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave. MYLOTARG no experimenta aclaramiento renal; se desconoce la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal grave.

Edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de MYLOTARG en pacientes menores de 15 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

Método de administración

Administre MYLOTARG® por medio de infusión intravenosa durante un periodo de 2 horas con una estrecha vigilancia clínica, incluido el monitoreo del pulso, de la presión arterial y de la temperatura. No administre MYLOTARG® en bolo o como una inyección intravenosa rápida

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con MYLOTARG.

A las mujeres en edad fértil o las parejas de mujeres en edad fértil se les debe recomendar que utilicen 2 métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con MYLOTARG durante al menos 7 meses (mujeres) o 4 meses (hombres) después de la última dosis.

Embarazo

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

MYLOTARG no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere los riesgos potenciales para el feto. Se debe informar del riesgo potencial para el feto a las mujeres embarazadas, a las pacientes que se queden embarazadas mientras reciben gemtuzumab ozogamicina, o a los pacientes masculinos tratados cuya pareja esté embarazada.

Lactancia

No se dispone de información relativa a la presencia de gemtuzumab ozogamicina o sus metabolitos en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas al medicamento en los lactantes, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con MYLOTARG y durante al menos 1 mes después de la última dosis.

Fertilidad

No se dispone de información relativa a la fertilidad en los pacientes. Según los hallazgos preclínicos, la fertilidad masculina y femenina se puede ver comprometida con el tratamiento con gemtuzumab ozogamicina. Tanto los hombres como las mujeres deben solicitar información sobre la preservación de su fertilidad antes del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

La influencia de MYLOTARG sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar fatiga, mareos y cefalea durante el tratamiento con MYLOTARG. Por lo tanto, se debe tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

Vía de administración: vía intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

MYLOTARG se administrará bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer y en un entorno donde se disponga de inmediato de un equipo completo de reanimación.

MYLOTARG se debe utilizar únicamente en pacientes aptos para recibir quimioterapia de inducción intensiva.

Se recomienda la premedicación con un corticoesteroide, antihistamínico y paracetamol 1 hora antes de la administración para ayudar a mejorar los síntomas relacionados con la infusión.

Se deben tomar las medidas adecuadas para ayudar a prevenir la aparición de hiperuricemia asociada a lisis tumoral como, por ejemplo, hidratación, administración de antihiperuricémicos u otros medicamentos para el tratamiento de la hiperuricemia.

Posología

Inducción

La dosis recomendada de MYLOTARG es de 3 mg/m²/dosis (hasta un máximo de un vial de 5 mg) infundidos durante un periodo de 2 horas los días 1, 4 y 7 en combinación con 60 mg/m²/día de DNR infundidos durante 30 minutos del día 1 al día 3, y 200 mg/m²/día de AraC administrados mediante infusión continua del día 1 al día 7.

Si se requiere una segunda inducción, MYLOTARG no se debe administrar durante el segundo tratamiento de inducción. Únicamente se debe administrar DNR y AraC durante el segundo ciclo de inducción, a la siguiente dosis recomendada: DNR 35 mg/m²/día los días 1 y 2, y AraC 1g/m²/cada 12 horas del día 1 al día 3.

Consolidación

En aquellos pacientes que alcancen una remisión completa (RC) tras la inducción, definida como menos del 5% de linfoblastos en una médula ósea normocelular y un recuento

absoluto de neutrófilos (RAN) de más de $1,0 \times 10^9$ células/L con un recuento de plaquetas de $100 \times 10^9/L$ o más en la sangre periférica en ausencia de transfusión, se recomiendan hasta 2 ciclos de consolidación de DNR intravenosa (60 mg/m² durante 1 día [primer ciclo] o 2 días [segundo ciclo]) en combinación con AraC intravenosa (1g/m² cada 12 horas, infundida durante 2 horas del día 1 al día 4) con MYLOTARG intravenoso (3 mg/m²/dosis infundidos durante 2 horas hasta una dosis máxima de un vial de 5 mg el día 1).

Tabla 1. Pautas posológicas para MYLOTARG en combinación con quimioterapia

Ciclo de tratamiento	MYLOTARG	Daunorubicina	Citarabina
Inducción ^a	3 mg/m ² /dosis (hasta una dosis máxima de	60 mg/m ² /día del día 1 al día 3	200 mg/m ² /día del día 1 al día 7
Ciclo de tratamiento	un vial de 5 mg) los días 1, 4 y 7		
Segunda inducción (si se requiere)	MYLOTARG no se debe administrar durante la segunda inducción.	35 mg/m ² /día del día 1 al día 2	1 g/m ² /cada 12 horas del día 1 al día 3
Ciclo de consolidación 1 ^a ^b	3 mg/m ² /dosis (hasta una dosis máxima de un vial de 5 mg) el día 1	60 mg/m ² /día el día 1	1 g/m ² /cada 12 horas del día 1 al día 4
Ciclo de consolidación 2 ^a ^b	3 mg/m ² /dosis (hasta una dosis máxima de un vial de 5 mg) el día 1	60 mg/m ² /día del día 1 al día 2	1 g/m ² /cada 12 horas del día 1 al día 4

^a Ver las tablas 3 y 4 para obtener información sobre la modificación de la dosis.

^b En pacientes que alcancen una remisión completa (RC) tras la inducción.

Modificaciones de la dosis y la pauta posológica

Modificación de la pauta posológica por hiperleucocitosis

En pacientes con LMA hiperleucocitaria (recuento de leucocitos $\geq 30.000/mm^3$), se recomienda la citorreducción con leucoféresis, hidroxurea oral o AraC con o sin hidroxurea para reducir el recuento de leucocitos periféricos (WBC, por sus siglas en inglés) 48 horas antes de la administración de MYLOTARG.

Si se utiliza AraC para la leucorreducción con o sin hidroxurea en pacientes con LMA hiperleucocitaria de novo previamente no tratada que reciben MYLOTARG en tratamiento combinado, se ha de utilizar la siguiente pauta posológica modificada (Tabla 2):

Tabla 2. Modificación de la pauta posológica para el tratamiento de la hiperleucocitosis con citarabina

Ciclo de tratamiento	MYLOTARG	Daunorubicina	Citarabina	Hidroxiurea
Inducción ^a	3 mg/m ² /dosis (hasta una dosis máxima de un vial de 5 mg) los días 3, 6 y 9	60 mg/m ² /día del día 3 al día 5	200 mg/m ² /día del día 1 al día 7	Día 1 (según la práctica médica estándar)

Ver la tabla 1 para consultar las recomendaciones posológicas para el ciclo de consolidación.
^a Ver las tablas 3 y 4 para información adicional sobre la modificación de la dosis.

Se recomienda modificar la dosis de MYLOTARG basado en la seguridad y tolerabilidad individuales. El tratamiento de algunas reacciones adversas debidas al medicamento puede requerir la interrupción de la dosis o la suspensión permanente del tratamiento con MYLOTARG.

Las tablas 3 y 4 muestran las pautas para la modificación de la dosis por toxicidades hematológicas y no hematológicas, respectivamente.

Tabla 3. Modificaciones de la dosis por toxicidades hematológicas

Toxicidades hematológicas	Modificaciones de la dosis
Trombocitopenia persistente (Plaquetas <100.000/mm ³ en la fecha de inicio prevista del ciclo de consolidación)	<ul style="list-style-type: none"> • Posponer el inicio del ciclo de consolidación. • Si el recuento de plaquetas vuelve a $\geq 100.000/\text{mm}^3$ en los 14 días siguientes a la fecha de inicio prevista del ciclo de consolidación: inicie el tratamiento de consolidación (ver descripción en la tabla 1). • Si el recuento de plaquetas vuelve a $<100.000/\text{mm}^3$ y $\geq 50.000/\text{mm}^3$ en los 14 días siguientes a la fecha de inicio prevista del ciclo de consolidación: MYLOTARG no se debe volver a administrar y el tratamiento de consolidación sólo debe incluir DNR y AraC. • Si la recuperación del recuento de plaquetas se mantiene en $<50.000/\text{mm}^3$ durante más de 14 días, se debe reevaluar el tratamiento de consolidación y se debe realizar un AM para volver a evaluar el estado del paciente.
Neutropenia persistente	<ul style="list-style-type: none"> • Si el recuento de neutrófilos no vuelve a un valor superior a $500/\text{mm}^3$ en los 14 días siguientes a la fecha de inicio prevista del ciclo de consolidación (14 días tras la recuperación hematológica después del ciclo previo), interrumpa MYLOTARG (no administre MYLOTARG en los ciclos de consolidación).

Abreviaturas: LMA = leucemia mieloide aguda; AraC = citarabina; AM = aspirado de médula ósea; DNR = daunorubicina.

Tabla 4. Modificaciones de la dosis por toxicidades no hematológicas

Toxicidades no hematológicas	Modificaciones de la dosis
EVO/SOS	Interrumpir MYLOTARG (ver sección 4.4).
Bilirrubina total $>2 \times$ LSN y AST y/o ALT $>2,5 \times$ LSN	Posponer MYLOTARG hasta la recuperación de la bilirrubina total a $\leq 2 \times$ LSN y AST y ALT a $\leq 2,5 \times$ LSN antes de cada dosis. Considerar la omisión de la dosis programada si se prolonga durante más de 2 días entre infusiones consecutivas.
Reacciones asociadas a la infusión	Interrumpir la infusión e iniciar un tratamiento médico adecuado según la gravedad de los síntomas. Los pacientes deben ser vigilados hasta que los signos y síntomas se resuelvan por completo y la infusión se pueda reanudar. Considerar la interrupción permanente del tratamiento en caso de reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales (ver sección 4.4).
Otras toxicidades no hematológicas graves o potencialmente mortales	Retrasar el tratamiento con MYLOTARG hasta recuperación a una intensidad no superior a leve. Considerar la omisión de la dosis programada si se prolonga durante más de 2 días entre infusiones consecutivas.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; SOS = síndrome de obstrucción sinusoidal; LSN = límite superior normal; EVO = enfermedad venooclusiva.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L01FX02	GEMTUZUMAB OZOGAMICINA	POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	5 mg

Finalmente, la Sala recomienda que la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima “ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA”.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.2 del producto Mylotarg 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.

3.1.2.15 KISUNLA®

Expediente : 20265711
Radicado : 20231270354 / 20241301661 / 20251035718 / 20251092301
Fecha : 21/11/2024
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Composición: Cada mL contiene 17.5 mg de Donanemab. Vial de dosis única con 350 mg de Donanemab en 20mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

KISUNLA® está indicado para el tratamiento del deterioro cognitivo leve y la demencia leve debido a la enfermedad de Alzheimer (EA) en pacientes adultos con apolipoproteína E ε4 (ApoE ε4) heterocigotos o no portadores.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024016230 emitido mediante Acta No. 19 de 2024 numeral 3.1.2.2. SEMNNIMB, con el fin de continuar con 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 CDS20240329 PTC v4.0 (15Jan25) allegados mediante radicado 20251035718
- Información para Prescribir versión CDS20240329 PTC v4.0 (15Jan25) allegados mediante radicado 20251035718

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231270354 / 20241301661 / 20251035718 se presenta respuesta al Auto No. 2024016230 emitido mediante Acta No. 19 de 2024 numeral 3.1.2.2. SEMNNIMB para el principio activo donanemab cada mL contiene 17.5 mg de Donanemab. Vial de dosis única con 350 mg de

146

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Donanemab en 20mL (Kisunla®), en las indicaciones “*para el tratamiento del deterioro cognitivo leve y la demencia leve debido a la enfermedad de Alzheimer (EA) en pacientes adultos con apolipoproteína E ε4 (ApoE ε4) heterocigotos o no portadores*”.

En su respuesta, el interesado reafirma que Donanemab (KISUNLA®) cuenta con respaldo clínico proveniente de un estudio fase 2 y de un estudio que forma parte del programa de ensayos clínicos fase 3 para Donanemab: (1) Estudio NCT03367403 (TRAILBLAZER-ALZ) [I5T-MC-AACG]: Ensayo clínico de fase 2, doble ciego y (2) Estudio NCT04437511 (TRAILBLAZER-ALZ 2) [I5T-MC-AACI]: Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo, correspondiente a la fase 3. En el presente escrito se adjunta información adicional sobre el estudio más reciente del programa clínico: Estudio de extensión a largo plazo AACI-LTE [I5T-MC-AACI-LTE]: Ensayo de extensión que evalúa a los pacientes del estudio TRAILBLAZER-ALZ 2 (NCT04437511).

En la Tabla 4.1 del radicado enviado resume los principales resultados del estudio fase 3:

Población combinada (todos los niveles de tau):

El grupo tratado con Donanemab (N = 860) presentó un cambio desde la línea base de -10.19 puntos en la escala iADRS, mientras que el grupo placebo (N = 876) mostró un cambio de -13.11 puntos. Esto representa una diferencia de 2.92 puntos a favor de Donanemab, correspondiente a una ralentización del deterioro clínico del 22.3% (p < 0.0001).

Población con niveles bajos/medios de tau:

El grupo tratado con Donanemab (N = 588) presentó un cambio desde la línea base de -6.02 puntos, mientras que el grupo placebo (N = 594) mostró un cambio de -9.27 puntos. La diferencia de 3.25 puntos representa una ralentización del deterioro clínico del 35% (p < 0.0001).

En la Tabla 4.2 del documento, resume los eventos adversos observados, los cuales fueron más frecuentes en el grupo tratado con Donanemab en comparación con el grupo placebo. Tanto los TEAEs (eventos adversos emergentes del tratamiento) como los SAEs (eventos adversos graves) se presentaron con mayor frecuencia en el grupo Donanemab.

La tasa de suspensión del tratamiento debido a eventos adversos fue tres veces mayor en el grupo Donanemab (13.1%) frente al grupo placebo (4.3%). Además, los eventos adversos graves fueron ligeramente más frecuentes con Donanemab (1.9%) que con placebo (1.1%).

En el estudio de extensión a largo plazo (AACI-LTE), los eventos adversos se mantuvieron en niveles similares o incluso más elevados (TEAEs: 96.5%), aunque la tasa de suspensión

fue menor. Esta diferencia podría explicarse por una selección de pacientes más tolerantes al tratamiento.

Se destaca una mayor incidencia de alteraciones en la neuroimagen relacionadas con el amiloide (ARIA) en el grupo tratado con Donanemab: ARIA-E (vasogénico): 24.0% en el estudio principal y 26.2% en el estudio de extensión (LTE), frente a 1.9% en el grupo placebo; ARIA-H (microhemorragias): 20.2% en el estudio principal y 35.5% en la LTE, frente a 7.8% en el grupo placebo.

Las reacciones relacionadas con la infusión fueron significativamente más frecuentes con Donanemab (8.8% en el estudio principal y 10.5% en la LTE) que con placebo (0.5%), aunque en su mayoría fueron de intensidad leve o moderada.

En cuanto a los eventos adversos comunes (TEAEs) y eventos adversos graves (SAEs), más del 70% de los pacientes tratados con Donanemab presentaron al menos un evento adverso, en comparación con el 50.7% en el grupo placebo.

En relación con el seguimiento longitudinal de los pacientes incluidos en el estudio, el interesado reporta para el deterioro cognitivo evaluado con el puntaje global de clasificación clínica de la demencia (CDR) un hazard ratio (HR) de 0.626, lo que indica una reducción del 37.4% en el riesgo de progresión clínica en el grupo tratado con Donanemab, en comparación con el grupo placebo ($p < 0.0001$).

En relación con el Requerimiento 1: *“Aportar evidencia clínica adicional para reducir la incertidumbre sobre el balance beneficio-riesgo; y adicionalmente, evaluar el efecto de la presencia de anticuerpos contra el fármaco con el uso prolongado”, el interesado señala que: “Se proporciona un corte reciente de datos del estudio AACI-LTE como respaldo adicional al perfil beneficio-riesgo positivo presentado en el paquete de solicitud de Donanemab”. Asimismo, se indica que el estudio se espera completar en 2025, y que “El estudio aportará datos de eficacia y seguridad en participantes expuestos a Donanemab por más de 18 meses”.*

En cuanto al impacto de los anticuerpos antidonanemab (ADA), el interesado señala que los títulos máximos de ADA se observaron, en general, después de 24 semanas de tratamiento con Donanemab. Además, indica que, dado que los títulos de ADA tienden a disminuir durante tratamientos superiores a seis meses, los efectos asociados al uso prolongado del fármaco son altamente improbables. Por otra parte, el interesado propone incluir en la sección de advertencias y precauciones lo relacionado con el control de ARIA-H y ARIA-E, recomendando, por ejemplo, el seguimiento mediante resonancia magnética.

En relación con el Requerimiento 2: *“Explicar la relevancia clínica de las diferencias encontradas frente al placebo en los desenlaces iADRS, CDR-SB, ADAS-Cog13, y cuál es la diferencia mínima necesaria para impactar la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Alzheimer”, el interesado señala que: “Generalmente se acepta que una desaceleración del 20% o más en la progresión de la enfermedad de Alzheimer entre los*

148

Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

grupos de tratamiento y placebo es clínicamente significativa” (Petersen et al., 2023). “Además, diversos estudios han concluido que una diferencia absoluta de 0.5 puntos en la escala CDR-SB se considera clínicamente relevante”.

En el Estudio AACI, se observó una ralentización del 22.3% en la progresión de la enfermedad en la población general (IC 95%: 11.38 a 33.15) y una ralentización del 35.1% en la población con niveles bajos/medios de tau (IC 95%: 19.90 a 50.23), lo que respalda la relevancia clínica de los efectos observados con Donanemab en comparación con el placebo.

En relación con el Requerimiento 3: **“Explicar los resultados heterogéneos en el desenlace ‘Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes’ (CDR-SB) entre el estudio de fase 2 NCT03367403 (I5T-MC-AACG) y el estudio de fase 3 NCT04437511 (I5T-MC-AACI / TRAILBLAZER-ALZ 2), considerando que el desenlace principal iADRS fue similar en ambos estudios”, el interesado señala que: “Tanto el iADRS como el CDR-SB son medidas del funcionamiento global, pero existen diferencias en su capacidad para detectar diferencias entre los grupos de tratamiento. El CDR-SB tiene menor sensibilidad para detectar de manera consistente diferencias entre grupos en ensayos clínicos”.**

Asimismo, se indica que: **“Las diferencias observadas en los resultados del CDR-SB entre los estudios AACG y AACI pueden reflejar variaciones en el diseño del estudio, la población de pacientes y las propiedades de medición de la escala”.**

En resumen, el interesado afirma haber demostrado la eficacia del anticuerpo monoclonal; sin embargo, no logra disipar las dudas existentes en torno a su perfil de seguridad.

La Sala considera que la información clínica disponible permite concluir que la administración de donanemab tiene un efecto modesto en evaluaciones con escalas clínicas y el biomarcador placa amiloide, pero no hay evidencia que modifique la calidad de vida, el bienestar subjetivo o la autonomía de los pacientes y persiste incertidumbre en relación con la seguridad, especialmente a largo plazo. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para donanemab en la indicación solicitada a la espera de información clínica adicional que contribuya a disminuir la incertidumbre sobre efectos en calidad de vida y seguridad a largo plazo.

Finalmente, la Sala aclara que el alcance No. 20251215885 12 de agosto de 2025, se encuentra por fuera de la etapa procesal legal para dar respuesta a auto de requerimientos, siendo el mismo presentado de forma extemporánea.

Siendo las 16:00 del día 06 de agosto de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANA MARIA RIAÑO SANCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JULIAN ANTONIO ELJACH PACHECO
Asesor Dirección General
Presidente (E) SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGÜELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Sesión Virtual