



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 12 DE 2020

SESIÓN EXTRAORDINARIA 24 DE JULIO DE 2020

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, previa verificación del quórum:

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Kelly Johana Ospina Velásquez
Cristian Gómez Delgadillo
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal
Paula Catherine Leal Rojas
Judith Del Carmen Mestre Arellano

Secretaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Leia Esther Hidalgo Urrea

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. VEKLURY POLVO LIOFILIZADO 100 mg

Expediente : 20181071
Radicado : 20201115329
Fecha : 06/07/2020
Interesado : Biotoscana Farma S.A

Acta No. 12 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada vial contiene 100mg de Remdesivir

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Infección por SARS-CoV-2

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de VEKLURY.

Precauciones y advertencias:

Precauciones relacionadas con la indicación:

- Dado que la información disponible sobre la eficacia y seguridad de este medicamento en relación con la infección por SARS-CoV-2 es extremadamente limitada, se debe hacer una determinación cuidadosa en cuanto a la necesidad de administración considerando la información más reciente.
- En línea con el uso mayoritario del principio activo Remdesivir en ensayos clínicos hasta la fecha, en principio Remdesivir debe usarse en pacientes con infecciones severas por SARSCoV-2 cuya saturación de oxígeno de $\leq 94\%$ (aire ambiente), que requieren oxígeno suplementario, bajo introducción de ECMO (Oxigenación por membrana extracorpórea), o bajo ventilación mecánica invasiva.

Precauciones relacionadas con la dosis y la administración:

- Remdesivir debe agregarse a solución salina e infundirse por vía intravenosa durante 30 a 120 minutos.
- Si bien no se ha establecido la duración óptima del tratamiento con remdesivir, como guía, para los pacientes que reciben ECMO o ventilación mecánica invasiva, la duración del tratamiento es de hasta 10 días, y para los pacientes que no reciben ECMO o mecánica invasiva ventilación, la duración del tratamiento es de hasta 5 días o hasta el día 10 si no se observa mejoría sintomática.
- Para población pediátrica con un peso corporal entre 3.5 kg y <40 kg, no se recomienda la solución de Remdesivir
- Se desconoce la farmacocinética del medicamento en pacientes pediátricos. Cabe señalar que la dosis y la administración aprobadas para pacientes pediátricos se determinaron con base a simulaciones utilizando modelos farmacocinéticos fisiológicos.

Precauciones importantes

- Dado que la experiencia clínica con remdesivir es muy limitada y pueden producirse reacciones adversas (incluidos los eventos adversos graves) que no se han informado, los pacientes deben ser monitoreados de cerca por un monitoreo clínico y de laboratorio apropiado (recuento de glóbulos blancos, recuento diferencial de glóbulos blancos, hemoglobina, hematocrito, recuento de plaquetas, creatinina, glucosa, bilirrubina total, AST, ALT, ALP, tiempo de protrombina, etc.) durante el tratamiento con remdesivir. Los valores de laboratorio deben ser monitoreados diariamente. Si se observan reacciones adversas al medicamento, la administración debe continuarse solo si se determina que los beneficios terapéuticos son mayores que los riesgos.
- Debido a la posibilidad de insuficiencia renal aguda, las pruebas de función renal deben realizarse diariamente antes y durante la administración y la condición del paciente debe ser cuidadosamente monitoreada.

Acta No. 12 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Debido a la posibilidad de insuficiencia hepática, las pruebas de función hepática se deben realizar diariamente antes y durante la administración, y la condición del paciente se debe controlar cuidadosamente.

- Debido a la posibilidad de reacciones a la perfusión (hipotensión, náuseas, vómitos, sudoración, temblor), se debe controlar cuidadosamente la condición del paciente y, si se observan anomalías, se debe suspender la administración de inmediato y se deben tomar las medidas apropiadas.

Precauciones en otras poblaciones especiales

- Pacientes con insuficiencia renal

La acumulación del excipiente sulfobutileter- β -ciclodextrina sódica en los túbulos renales puede exacerbar la insuficiencia renal. En estudios no clínicos, se ha encontrado que remdesivir afecta los túbulos renales. No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal.

- Insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml / min / $1,73$ m² para adultos, lactantes, niños y adolescentes, y niveles de creatinina sérica de ≥ 1 mg / dL para recién nacidos a término (7 a 28 días))

No recomendado. Remdesivir debe considerarse solo si los beneficios terapéuticos son mayores que los riesgos.

- Pacientes con insuficiencia hepática

- Pacientes con niveles de ALT ≥ 5 veces el límite superior del rango normal

No recomendado.

- Pacientes con niveles de ALT son <5 veces el límite superior del rango normal

Remdesivir debe administrarse solo si los beneficios terapéuticos son mayores que los riesgos. Existe el riesgo de exacerbar la insuficiencia hepática. No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática.

- Embarazo

Remdesivir debe administrarse a mujeres que están o pueden estar embarazadas solo si los beneficios terapéuticos superan los riesgos. No se observaron efectos sobre el desarrollo embriofetal cuando remdesivir, en dosis de hasta 20 mg / kg, se administró por vía intravenosa en un estudio sobre los efectos embriofetales en ratas y conejas preñadas (en las cuales la exposición sistémica (AUC) del metabolito circulante predominante (análogo de nucleósido) fue equivalente a 4 veces la exposición a la dosis aprobada). Se observó una disminución en los cuerpos lúteos, las implantaciones de embriones y los embriones viables cuando se administró remdesivir en una dosis de 10 mg / kg por vía intravenosa en un estudio de los efectos sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano en ratas hembras (en las cuales la exposición sistémica (AUC) del metabolito circulante predominante (análogo de nucleósido) correspondió a 1.3 veces la exposición a la dosis aprobada).

- Lactancia

La continuación o interrupción de la lactancia materna debe tener en cuenta los beneficios terapéuticos de la lactancia materna. En estudios con animales (ratas), se ha detectado remdesivir y sus metabolitos en los cachorros lactantes de madres que recibieron remdesivir, probablemente debido a la presencia de remdesivir en la leche materna.



- Uso pediátrico

Remdesivir debe administrarse solo si los beneficios terapéuticos son mayores que los riesgos. No se han realizado estudios clínicos en niños. El excipiente sulfobutileter- β -ciclodextrina sódica causa toxicidad tubular renal y se desconocen sus efectos en niños menores de 2 años, cuyos riñones aún están en desarrollo.

Se desconoce la farmacocinética de remdesivir en pacientes pediátricos. La dosis y la administración aprobadas para pacientes pediátricos se determinaron mediante simulaciones basadas en modelos farmacocinéticos fisiológicos.

- Uso geriátrico

Remdesivir debe administrarse cuidadosamente mientras se monitorea la condición del paciente. En general, los pacientes de edad avanzada pueden tener funciones fisiológicas disminuidas, mayor frecuencia de padecer comorbilidades o antecedentes de enfermedades.

Reacciones adversas:

La información sobre la seguridad de remdesivir es extremadamente limitada, y dicha información aún se está recopilando. Si bien se desconoce la relación causal, se informaron los eventos adversos descritos en la Sección "Estudios de seguridad y eficacia".

Además, dado que pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas a los medicamentos, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente y se deben tomar medidas apropiadas, como suspender la administración, si se observan anomalías.

- Reacciones adversas clínicamente significativas (detalladas en precauciones y advertencias)

* Insuficiencia renal aguda

* Deterioro hepático

Si se observan signos o síntomas de insuficiencia hepática o anormalidades de laboratorio (anormalidad de la bilirrubina conjugada, ALP o INR) además de las elevaciones de ALT, se debe suspender el tratamiento.

* Reacciones de infusión

Pueden producirse hipotensión, náuseas, vómitos, sudoración, temblor.

Interacciones:

No se han realizado estudios clínicos de interacción farmacológica.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada en adultos y población pediátrica con un peso corporal ≥ 40 kg es una dosis única de Remdesivir 200 mg por inyección intravenosa el día 1, seguida de una dosis diaria de Remdesivir 100 mg por inyección intravenosa a partir del día 2.

La dosis recomendada en población pediátrica con un peso corporal entre 3.5 kg y < 40 kg es un régimen de dosificación basado en el peso corporal de una dosis de Remdesivir 5 mg / kg por inyección intravenosa en el día 1, seguido de Remdesivir 2.5 mg / kg por inyección intravenosa a partir del día 2.

La duración total del tratamiento debe ser de hasta 10 días.

Table 1. Recommended Dose on Day 1
(children weighing between 3.5 kg and < 40 kg)

Body weight (kg)	Day 1 dose (mg)	No. of vials	Volume withdrawn from vial after dilution (mL)	Total volume after addition to 0.9% saline (mL)
3.5	17.5	1	3.5	25
4	20	1	4	
5	25	1	5	
7.5	37.5	1	7.5	50
10	50	1	10	
15	75	1	15	100
20	100	1	20	
25	125	2	25 (20+5)	
30	150	2	30 (20+10)	250
35	175	2	35 (20+15)	

Table 2. Recommended Dose on Day 2 and subsequent days
(children weighing between 3.5 kg and < 40 kg)

Body weight (kg)	Maintenance dose (mg) in children weighing < 40 kg	No. of vials	Volume withdrawn from vial after dilution (mL)	Total volume after addition to 0.9% saline (mL)
3.5	8.8	1	1.8	25
4	10	1	2	
5	12.5	1	2.5	
7.5	18.8	1	3.8	50
10	25	1	5	
15	37.5	1	7.5	
20	50	1	10	100
25	62.5	1	12.5	
30	75	1	15	
35	87.5	1	17.5	

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inclusión del medicamento en el listado de medicamentos vitales no disponibles
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201115329

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado presenta información limitada en relación con la disponible públicamente. Presenta los resultados completos del estudio de uso compasivo, que por tratarse de una serie de casos no es posible discernir beneficios y riesgos derivados del uso del medicamento. Los resultados pueden mostrar simplemente el curso natural de la enfermedad. En la documentación allegada se presenta información sintética de los estudios NIAID ACTT-1 Study (NCT04280705), GS-US-540-5773 Study (NCT04292899) y 3 estudios farmacocinéticos en adultos sanos (Single dose Study (Study GS-US-399-1812), Single dose Study (Study GS-US-399-4231) y Repeat-dose Study (Study GS-US-399-1954)). La Sala considera, así mismo, que evaluando en conjunto la información presentada por el interesado no es posible hacer una evaluación balance beneficio-riesgo en la indicación solicitada.



Adicionalmente y por las circunstancias de la pandemia, la Sala ha revisado las siguientes publicaciones:

- Beigel y col. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report ¹, que presenta resultados preliminares a 14 días, los cuales evidencian una disminución en la variable “tiempo de recuperación”, que parece depender del subgrupo de pacientes que requirieron hospitalización y soporte respiratorio no invasivo con oxígeno o uso de dispositivos de alto flujo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en mortalidad. No hay evidencia de diferencias de seguridad entre los dos tratamientos (placebo y remdesivir). En el subgrupo de pacientes que ingresaron con ventilación mecánica en el estudio, los resultados muestran una tendencia a un peor desenlace entre los que recibieron remdesivir.

Para la Sala es necesario que el interesado presente el análisis de la información completa y definitiva (a los 28 días) de los resultados del estudio en cada subcategoría (4, 5, 6 y 7), que permita determinar, en el grupo completo y en cada subgrupo, si hay diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de recuperación (número de días por subgrupo) y otras variables de relevancia clínica como mortalidad, días de estancia en UCI, días de estancia hospitalaria, días con necesidad de soporte ventilatorio invasivo, días con necesidad de soporte ventilatorio no invasivo, días con necesidad de oxígeno suplementario, adicionalmente, debe explicar la aparente incongruencia entre resultados de mortalidad con los beneficios del tiempo de recuperación. Con esta información será posible definir con mayor precisión el o los subgrupos de pacientes que se pueden beneficiar o perjudicar y determinar cuáles son los posibles beneficios y riesgos y sus magnitudes.

La Sala considera prudente esperar resultados definitivos de este estudio con la evaluación de los desenlaces a los 28 días.

- Wang y col. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial ², que corresponde a un estudio doble ciego, multicéntrico, en el que los resultados no evidencian diferencias estadísticamente significativas en las evaluaciones realizadas a los 14 y 28 días en las variables, mortalidad, beneficio clínico, duración de soporte de oxígeno, duración de estadía hospitalaria, duración de la ventilación mecánica en sobrevivientes. Adicionalmente, se observó en el grupo remdesivir una mayor tasa de deserción de pacientes, debido a las reacciones adversas (12% vs. 5%).
- Goldman y col. (2020). Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 ³, los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la administración del medicamento durante 5 o 10 días en la variable principal, estado clínico al día 14, ni en otras variables secundarias de eficacia, sin embargo, en los que recibieron 10 días de tratamiento se observó una tendencia a peores resultados en las variables de eficacia evaluadas, en los efectos adversos y en la proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento e incluso una mayor tendencia en mortalidad.

La Sala le recuerda al interesado que adicionalmente, debe presentar la información preclínica completa y plan de gestión de riesgos teniendo en cuenta que se trata de un medicamento nuevo, cuyo principio activo no se encuentra en normas farmacológicas, de acuerdo con el Decreto 677 de 1995 y la circular No. 600-7468-2016

Acta No. 12 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Así mismo, la Sala considera que es un medicamento que se encuentra todavía en investigación y su uso en Colombia se debe limitar a ello y a la luz de la Resolución 730 de mayo de 2020, es posible el uso compasivo en el marco de investigaciones para pacientes que no sean elegibles para participar en los ensayos clínicos.

En cuanto a los aspectos de calidad, los requerimientos se relacionarán y detallarán en el acto administrativo correspondiente.

Revisada la información concerniente a la solicitud de inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), la Sala aclara al interesado que ésta depende de la presentación de la respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el presente concepto.

Referencias:

1. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. N Engl J Med. 2020; NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764
2. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [published correction appears in Lancet. 2020 May 30;395(10238):1694]. Lancet. 2020;395(10236):1569-1578. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9
3. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 27]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2015301. doi:10.1056/NEJMoa2015301

3.1.1.2. VEKLURY® SOLUCION INYECTABLE 100mg/20mL (5mg/ml)

Expediente : 20181067
Radicado : 20201115294
Fecha : 06/07/2020
Interesado : Biotoscana Farma S.A

Composición: Cada vial con 20mL de solución contiene 100mg de Remdesivir

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Infección por SARS-CoV-2

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de VEKLURY.

Precauciones y advertencias:

Precauciones relacionadas con la indicación:

- Dado que la información disponible sobre la eficacia y seguridad de este medicamento en relación con la infección por SARS-CoV-2 es extremadamente limitada, se debe hacer una determinación cuidadosa en cuanto a la necesidad de administración considerando la información más reciente.

- En línea con el uso mayoritario del principio activo Remdesivir en ensayos clínicos hasta la fecha, en principio Remdesivir debe usarse en pacientes con infecciones severas por SARSCoV-2 cuya saturación de oxígeno de $\leq 94\%$ (aire ambiente), que requieren oxígeno suplementario, bajo introducción de ECMO (Oxigenación por membrana extracorpórea), o bajo ventilación mecánica invasiva.

Precauciones relacionadas con la dosis y la administración:

Acta No. 12 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Remdesivir debe agregarse a solución salina e infundirse por vía intravenosa durante 30 a 120 minutos.

- Si bien no se ha establecido la duración óptima del tratamiento con remdesivir, como guía, para los pacientes que reciben ECMO o ventilación mecánica invasiva, la duración del tratamiento es de hasta 10 días, y para los pacientes que no reciben ECMO o mecánica invasiva ventilación, la duración del tratamiento es de hasta 5 días o hasta el día 10 si no se observa mejoría sintomática.

- Para población pediátrica con un peso corporal entre 3.5 kg y <40 kg, no se recomienda la solución de Remdesivir

- Se desconoce la farmacocinética del medicamento en pacientes pediátricos. Cabe señalar que la dosis y la administración aprobadas para pacientes pediátricos se determinaron con base a simulaciones utilizando modelos farmacocinéticos fisiológicos.

Precauciones importantes

- Dado que la experiencia clínica con remdesivir es muy limitada y pueden producirse reacciones adversas (incluidos los eventos adversos graves) que no se han informado, los pacientes deben ser monitoreados de cerca por un monitoreo clínico y de laboratorio apropiado (recuento de glóbulos blancos, recuento diferencial de glóbulos blancos, hemoglobina, hematocrito, recuento de plaquetas, creatinina, glucosa, bilirrubina total, AST, ALT, ALP, tiempo de protrombina, etc.) durante el tratamiento con remdesivir. Los valores de laboratorio deben ser monitoreados diariamente. Si se observan reacciones adversas al medicamento, la administración debe continuarse solo si se determina que los beneficios terapéuticos son mayores que los riesgos.

- Debido a la posibilidad de insuficiencia renal aguda, las pruebas de función renal deben realizarse diariamente antes y durante la administración y la condición del paciente debe ser cuidadosamente monitoreada.

- Debido a la posibilidad de insuficiencia hepática, las pruebas de función hepática se deben realizar diariamente antes y durante la administración, y la condición del paciente se debe controlar cuidadosamente.

- Debido a la posibilidad de reacciones a la perfusión (hipotensión, náuseas, vómitos, sudoración, temblor), se debe controlar cuidadosamente la condición del paciente y, si se observan anomalías, se debe suspender la administración de inmediato y se deben tomar las medidas apropiadas.

Precauciones en otras poblaciones especiales

- Pacientes con insuficiencia renal

La acumulación del excipiente sulfobutileter- β -ciclodextrina sódica en los túbulos renales puede exacerbar la insuficiencia renal. En estudios no clínicos, se ha encontrado que remdesivir afecta los túbulos renales. No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal.

- Insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml / min / 1,73 m² para adultos, lactantes, niños y adolescentes, y niveles de creatinina sérica de ≥ 1 mg / dL para recién nacidos a término (7 a 28 días))

No recomendado. Remdesivir debe considerarse solo si los beneficios terapéuticos son mayores que los riesgos.

- Pacientes con insuficiencia hepática



- Pacientes con niveles de ALT ≥ 5 veces el límite superior del rango normal

No recomendado.

- Pacientes con niveles de ALT son < 5 veces el límite superior del rango normal

Remdesivir debe administrarse solo si los beneficios terapéuticos son mayores que los riesgos. Existe el riesgo de exacerbar la insuficiencia hepática. No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática.

- Embarazo

Remdesivir debe administrarse a mujeres que están o pueden estar embarazadas solo si los beneficios terapéuticos superan los riesgos. No se observaron efectos sobre el desarrollo embriofetal cuando remdesivir, en dosis de hasta 20 mg / kg, se administró por vía intravenosa en un estudio sobre los efectos embriofetales en ratas y conejas preñadas (en las cuales la exposición sistémica (AUC) del metabolito circulante predominante (análogo de nucleósido) fue equivalente a 4 veces la exposición a la dosis aprobada). Se observó una disminución en los cuerpos lúteos, las implantaciones de embriones y los embriones viables cuando se administró remdesivir en una dosis de 10 mg / kg por vía intravenosa en un estudio de los efectos sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano en ratas hembras (en las cuales la exposición sistémica (AUC) del metabolito circulante predominante (análogo de nucleósido) correspondió a 1.3 veces la exposición a la dosis aprobada).

- Lactancia

La continuación o interrupción de la lactancia materna debe tener en cuenta los beneficios terapéuticos de la lactancia materna. En estudios con animales (ratas), se ha detectado remdesivir y sus metabolitos en los cachorros lactantes de madres que recibieron remdesivir, probablemente debido a la presencia de remdesivir en la leche materna.

- Uso pediátrico

Remdesivir debe administrarse solo si los beneficios terapéuticos son mayores que los riesgos. No se han realizado estudios clínicos en niños. El excipiente sulfobutileter- β -ciclodextrina sódica causa toxicidad tubular renal y se desconocen sus efectos en niños menores de 2 años, cuyos riñones aún están en desarrollo.

Se desconoce la farmacocinética de remdesivir en pacientes pediátricos. La dosis y la administración aprobadas para pacientes pediátricos se determinaron mediante simulaciones basadas en modelos farmacocinéticos fisiológicos.

- Uso geriátrico

Remdesivir debe administrarse cuidadosamente mientras se monitorea la condición del paciente. En general, los pacientes de edad avanzada pueden tener funciones fisiológicas disminuidas, mayor frecuencia de padecer comorbilidades o antecedentes de enfermedades.

Reacciones adversas:

La información sobre la seguridad de remdesivir es extremadamente limitada, y dicha información aún se está recopilando. Si bien se desconoce la relación causal, se informaron los eventos adversos descritos en la Sección "Estudios de seguridad y eficacia".



Además, dado que pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas a los medicamentos, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente y se deben tomar medidas apropiadas, como suspender la administración, si se observan anomalías.

- Reacciones adversas clínicamente significativas (detalladas en precauciones y advertencias)

- * Insuficiencia renal aguda

- * Deterioro hepático

Si se observan signos o síntomas de insuficiencia hepática o anormalidades de laboratorio (anormalidad de la bilirrubina conjugada, ALP o INR) además de las elevaciones de ALT, se debe suspender el tratamiento.

- * Reacciones de infusión

Pueden producirse hipotensión, náuseas, vómitos, sudoración, temblor.

Interacciones:

No se han realizado estudios clínicos de interacción farmacológica.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada en adultos y población pediátrica con un peso corporal ≥ 40 kg es una dosis única de Remdesivir 200 mg por inyección intravenosa el día 1, seguida de una dosis diaria de Remdesivir 100 mg por inyección intravenosa a partir del día 2.

La dosis recomendada en población pediátrica con un peso corporal entre 3.5 kg y < 40 kg es un régimen de dosificación basado en el peso corporal de una dosis de Remdesivir 5 mg / kg por inyección intravenosa en el día 1, seguido de Remdesivir 2.5 mg / kg por inyección intravenosa a partir del día 2.

La duración total del tratamiento debe ser de hasta 10 días.

Table 1. Recommended Dose on Day 1
(children weighing between 3.5 kg and < 40 kg)

Body weight (kg)	Day 1 dose (mg)	No. of vials	Volume withdrawn from vial after dilution (mL)	Total volume after addition to 0.9% saline (mL)
3.5	17.5	1	3.5	25
4	20	1	4	
5	25	1	5	
7.5	37.5	1	7.5	50
10	50	1	10	
15	75	1	15	100
20	100	1	20	
25	125	2	25 (20+5)	
30	150	2	30 (20+10)	
35	175	2	35 (20+15)	250

Table 2. Recommended Dose on Day 2 and subsequent days
(children weighing between 3.5 kg and < 40 kg)

Body weight (kg)	Maintenance dose (mg) in children weighing < 40 kg	No. of vials	Volume withdrawn from vial after dilution (mL)	Total volume after addition to 0.9% saline (mL)
3.5	8.8	1	1.8	25
4	10	1	2	
5	12.5	1	2.5	
7.5	18.8	1	3.8	50
10	25	1	5	
15	37.5	1	7.5	
20	50	1	10	
25	62.5	1	12.5	100
30	75	1	15	
35	87.5	1	17.5	

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inclusión del medicamento en el listado de medicamentos vitales no disponibles
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201115294

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado presenta información limitada en relación con la disponible públicamente. Presenta los resultados completos del estudio de uso compasivo, que por tratarse de una serie de casos no es posible discernir beneficios y riesgos derivados del uso del medicamento. Los resultados pueden mostrar simplemente el curso natural de la enfermedad. En la documentación allegada se presenta información sintética de los estudios NIAID ACTT-1 Study (NCT04280705), GS-US-540-5773 Study (NCT04292899) y 3 estudios farmacocinéticos en adultos sanos (Single dose Study (Study GS-US-399-1812), Single dose Study (Study GS-US-399-4231) y Repeat-dose Study (Study GS-US-399-1954)). La Sala considera, así mismo, que evaluando en conjunto la información presentada por el interesado no es posible hacer una evaluación balance beneficio-riesgo en la indicación solicitada.

Adicionalmente y por las circunstancias de la pandemia, la Sala ha revisado las siguientes publicaciones:

Acta No. 12 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Beigel y col. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report ¹**, que presenta resultados preliminares a 14 días, los cuales evidencian una disminución en la variable “tiempo de recuperación”, que parece depender del subgrupo de pacientes que requirieron hospitalización y soporte respiratorio no invasivo con oxígeno o uso de dispositivos de alto flujo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en mortalidad. No hay evidencia de diferencias de seguridad entre los dos tratamientos (placebo y remdesivir). En el subgrupo de pacientes que ingresaron con ventilación mecánica en el estudio, los resultados muestran una tendencia a un peor desenlace entre los que recibieron remdesivir.

Para la Sala es necesario que el interesado presente el análisis de la información completa y definitiva (a los 28 días) de los resultados del estudio en cada subcategoría (4, 5, 6 y 7), que permita determinar, en el grupo completo y en cada subgrupo, si hay diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de recuperación (número de días por subgrupo) y otras variables de relevancia clínica como mortalidad, días de estancia en UCI, días de estancia hospitalaria, días con necesidad de soporte ventilatorio invasivo, días con necesidad de soporte ventilatorio no invasivo, días con necesidad de oxígeno suplementario, adicionalmente, debe explicar la aparente incongruencia entre resultados de mortalidad con los beneficios del tiempo de recuperación. Con esta información será posible definir con mayor precisión el o los subgrupos de pacientes que se pueden beneficiar o perjudicar y determinar cuáles son los posibles beneficios y riesgos y sus magnitudes.

La Sala considera prudente esperar resultados definitivos de este estudio con la evaluación de los desenlaces a los 28 días.

- **Wang y col. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial ²**, que corresponde a un estudio doble ciego, multicéntrico, en el que los resultados no evidencian diferencias estadísticamente significativas en las evaluaciones realizadas a los 14 y 28 días en las variables, mortalidad, beneficio clínico, duración de soporte de oxígeno, duración de estadía hospitalaria, duración de la ventilación mecánica en sobrevivientes. Adicionalmente, se observó en el grupo remdesivir una mayor tasa de deserción de pacientes, debido a las reacciones adversas (12% vs. 5%).
- **Goldman y col. (2020). Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 ³**, los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la administración del medicamento durante 5 o 10 días en la variable principal, estado clínico al día 14, ni en otras variables secundarias de eficacia, sin embargo, en los que recibieron 10 días de tratamiento se observó una tendencia a peores resultados en las variables de eficacia evaluadas, en los efectos adversos y en la proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento e incluso una mayor tendencia en mortalidad.

La Sala le recuerda al interesado que adicionalmente, debe presentar la información preclínica completa y plan de gestión de riesgos teniendo en cuenta que se trata de un medicamento nuevo, cuyo principio activo no se encuentra en normas farmacológicas, de acuerdo con el Decreto 677 de 1995 y la circular No. 600-7468-2016

Así mismo, la Sala considera que es un medicamento que se encuentra todavía en investigación y su uso en Colombia se debe limitar a ello y a la luz de la Resolución

Acta No. 12 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

730 de mayo de 2020, es posible el uso compasivo en el marco de investigaciones para pacientes que no sean elegibles para participar en los ensayos clínicos.

En cuanto a los aspectos de calidad, los requerimientos se relacionarán y detallarán en el acto administrativo correspondiente.

Revisada la información concerniente a la solicitud de inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), la Sala aclara al interesado que ésta depende de la presentación de la respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el presente concepto.

Referencias:

1.

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. N Engl J Med. 2020; NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764

2.

Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [published correction appears in Lancet. 2020 May 30;395(10238):1694]. Lancet. 2020;395(10236):1569-1578. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9

3.

Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 27]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2015301. doi:10.1056/NEJMoa2015301

Siendo las 16:00 del día 24 de julio de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ

Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO

Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO

Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO

Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL

Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ

Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ

VILLANUEVA

Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA

Miembro SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Miembro SEMNNIMB

KELLY JOHANA OSPINA VELÁSQUEZ
Miembro SEMNNIMB

CRISTIAN GÓMEZ DELGADILLO
Miembro SEMNNIMB

PAULA CATHERINE LEAL ROJAS
Miembro SEMNNIMB

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

JUDITH DEL CARMEN MESTRE
ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB