Contenido

ACTA No. 09 DE 2026 Tercera parte 3
ORDEN DEL DÍA 3
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM 3
3.1 MOLÉCULAS NUEVAS 4
3.1.1 Medicamentos de síntesis 4
3.1.1.1 BYLVAY® ODEVIXIBAT 1200MCG CÁPSULA DE GELATINA DURA 4
3.1.1.2 BYLVAY® ODEVIXIBAT 600MCG CÁPSULA DE GELATINA DURA 16
3.1.1.3 BYLVAY® ODEVIXIBAT 400MCG CÁPSULA DE GELATINA DURA 28
3.1.1.4 BYLVAY® ODEVIXIBAT 200MCG CÁPSULA DE GELATINA DURA 40
3.1.1.5 XBILARY 9,5 mg/mL SOLUCIÓN ORAL 52
3.1.1.6 ELUCIREM® 61
3.1.1.7 CAUQUENOR 0.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 74
3.1.1.8 CAUQUENOR 1mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 81
3.1.1.9 CAUQUENOR 2mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 87
3.1.1.10 VONJO® 94
3.1.1.11 HELTAVAN 103
3.1.1.12 INLURIYO® 200mg tabletas recubiertas. 107
3.1.1.13 FILSUVEZ® 110
3.1.1.14 TRANSLARNA® 125 mg GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL 118
3.1.1.15 SOHONOS® 120
3.1.1.16 TIBSOVO® 250mg COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA 129
3.1.2 Medicamentos biológicos 157
3.1.2.1 ELAHERE 100mg/20mL (5mg/mL) 157
3.1.2.2 TECVAYLI® 10mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE 178
3.1.2.3 TECVAYLI® 90mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE 182
3.2 MEDICAMENTOS EN NORMA FARMACOLÓGICA (Registro Sanitario Nuevo) ... 185
3.2.2 Medicamentos biológicos competidores 185
3.2.2.1 STEQEYMA® Concentrado para solución para infusión 185
3.2.2.2 STEQEYMA® Solución Inyectable 202

3.2.2.3 PRODENAT®.....221
3.2.2.4 GLURAZYME® 400 UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE.....231
3.2.2.5 PECTUNA® 420 mg/14 mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 243
3.2.2.6 SHUGAII® 18mg/3mL (6mg/mL) SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 247
3.2.2.7 LIRAGLUTIDA 18mg/3mL (6mg/mL) SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 266
3.3 OTRAS FARMACOLÓGICAS.....275
3.3.2 Medicamentos de biológicos.....275
3.3.2.3 Nueva concentración.....275
3.3.2.3.1 TREMFYA® GUSELKUMAB 10 mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN.....275
3.3.2.3.2 FEIBA 100U/mL 276
3.3.2.3.3 RYBELSUS® 1,5 mg.....295
3.3.2.3.4 RYBELSUS® 4 mg 306
3.3.2.3.5 RYBELSUS® 9 mg 318
3.6 MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS 329
3.6.1 XOLAIR ® SOLUCIÓN INYECTABLE 150mg /1mL 329
3.6.2 RHOPHYLAC® 300 348
3.6.3 ORENCIA ® 250 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA.....356
3.6.4 ORENCIA® SOLUCIÓN INYECTABLE PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTANEA 125 mg/mL.....377
3.6.5 TREMFYA® 100 mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 399
3.6.6 BIOFIGRAN 300 µg.....410
3.6.7 OZEMPIC® 1,34 mg/mL 433

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 09 DE 2026 Tercera parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 26, 27, 28, 31 DE AGOSTO Y 01, 02 y 03 DE SEPTIEMBRE DE 2026

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
3.1 MOLÉCULAS NUEVAS
3.1.1 Medicamentos de síntesis
3.1.2 Medicamentos biológicos
3.2 MEDICAMENTOS EN NORMA FARMACOLÓGICA (Registro Sanitario Nuevo)
3.2.2 Medicamentos biológicos competidores
3.3 OTRAS FARMACOLÓGICAS
3.3.2 Medicamentos de biológicos
3.3.2.3 Nueva concentración
3.6 MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN 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. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez
Dr. William Saza Londoño

Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Andrey Forero Espinosa

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 BYLVAY® ODEVIXIBAT 1200MCG CÁPSULA DE GELATINA DURA

Expediente : 20293357
Radicado : 20241278447
Fecha : 28/10/2024
Interesado : IPSEN PHARMA

Composición:
Cada cápsula dura contiene odevixibat sesquihidrato equivalente a 1200 microgramos de odevixibat.

Forma farmacéutica: Cápsula dura.
Cápsula de tamaño 3 (15,9 mm × 5,82 mm) con tapón y cuerpo naranja opaco; impreso "A1200" con tinta negra.

Indicaciones:
Bylvay® está indicado para el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC, por sus siglas en inglés).

Bylvay® está indicado para el tratamiento del prurito colestásico en el síndrome de Alagille (ALGS, por sus siglas en inglés).

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

- Evaluación farmacológica

- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión Septiembre 2024 allegado mediante radicado 20241278447.
- Información para Prescribir versión CCDS V 5 Revisión Local Septiembre 2024 allegado mediante radicado 20241278447.
- Solicitud inclusión en listado de medicamentos Vitales No Disponibles.

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicado 20241278447, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de la información farmacológica para el producto odevixibat sesquihidrato 1200 microgramos de odexibat cápsula dura. Asimismo, declaración de nueva entidad química con protección de datos, aprobación del inserto versión septiembre 2024 y la información para prescribir versión CCDS V 5 Revisión Local septiembre 2024 allegados mediante Radicado 20241278447, en las indicaciones: *Bylvay® está indicado para el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresivo (PFIC, por sus siglas en inglés)* y *Bylvay® está indicado para el tratamiento del prurito colestásico en el síndrome de Alagille (ALGS, por sus siglas en inglés)*.

Como soporte el interesado allega:

El desarrollo preclínico de odevixibat incluyó estudios de farmacología, farmacocinética y un programa completo de toxicología, con evaluación de dosis única y repetida, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva y del desarrollo en especies roedoras y no roedoras.

En toxicología general, odevixibat fue en términos globales bien tolerado. Los principales hallazgos estuvieron relacionados con el tracto gastrointestinal, con signos como diarrea, heces blandas, vómito o disminución del consumo de alimento y del peso, en línea con su efecto farmacológico. No se identificaron señales de toxicidad sobre el sistema nervioso central, respiratorio, cardiovascular, renal o fototoxicidad en los estudios de toxicología en dosis únicas o repetidas. Tampoco se evidenció potencial genotóxico ni carcinogénico.

En toxicidad reproductiva y del desarrollo, los estudios en rata no mostraron efectos adversos sobre fertilidad, desarrollo embriofetal ni desarrollo posnatal, estableciéndose NOAEL de 1000 mg/kg/día para fertilidad y desarrollo embriofetal, 1000 mg/kg/día para desarrollo pre y posnatal, y 100 mg/kg/día en animales juveniles. En conejo se observó mayor sensibilidad, con hallazgos de toxicidad materna y anomalías cardiovasculares fetales.

En cuando a la información clínica allega:

1. El programa de desarrollo clínico incluyó 11 estudios de fase I, que permitieron una caracterización integral del perfil clínico, farmacocinético, farmacodinámico y de interacciones del medicamento en voluntarios sanos. Estos comprendieron estudios de dosis única y múltiple ascendente en humanos, un estudio en varones japoneses sanos, evaluaciones del efecto de los alimentos y de la administración sobre compota de manzana, así como estudios de interacción farmacológica con midazolam, itraconazol y anticonceptivos orales combinados.

Adicionalmente, se realizó el estudio A4250-003, de fase 2, abierto, de escalamiento de dosis, con duración de 4 semanas, en el que se incluyeron 20 pacientes pediátricos con enfermedad hepática colestásica (10 con PFIC, 6 con síndrome de Alagille, 3 con atresia biliar y 1 con colestasis intrahepática), con 4 pacientes reingresando a un segundo grupo de dosis. Se evaluaron cinco cohortes con dosis orales entre 0,01 y 0,2 mg/kg/día (10 a 200 µg/kg/día). El tratamiento con odevixibat se asoció con reducción de los niveles séricos de ácidos biliares en todos los grupos de dosis, así como mejoría en los puntajes de prurito reportados por los pacientes, con mayor efecto en las dosis más altas (0,1 y 0,2 mg/kg/día). Los niveles de transaminasas, particularmente ALT, mostraron variabilidad entre cohortes y a lo largo del tiempo, sin un patrón consistente.

2.Para el tratamiento de PFIC se realizaron los siguientes estudios de fase 3:

2.1 El estudio NCT03566238 (A4250-005, denominado PEDFIC 1), fue un ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de odevixibat en niños con colestasis intrahepática familiar progresiva tipos 1 y 2. Dentro de los criterios de inclusión se incluyeron pacientes de edad ≥6 meses y ≤18 años, y peso corporal >5 kg, con diagnóstico genéticamente confirmado de PFIC1 o PFIC2 (Variantes patogénicas bialélicas en los genes *ATP8B1* o *ABCB11*), presentar concentraciones de ácidos biliares séricos ≥100 µmol/L y debían tener antecedente de prurito significativo y una puntuación promedio observada de rascado ≥2 en la escala ObsRO durante las dos semanas previas.

Se aleatorizaron 62 pacientes, todos tratados según el grupo asignado: 20 recibieron placebo, 23 odevixibat 40 µg/kg/día y 19 odevixibat 120 µg/kg/día. El medicamento de prueba se administró por vía oral, una vez al día, durante 24 semanas. La mediana de edad fue 3,2 años, con rango entre 6 meses y 15,9 años; 45 (73%) tenía PFIC2 y 17 (27%) PFIC1. La mayoría ya recibía manejo concomitante, principalmente ácido ursodesoxicólico y/o rifampicina.

Los desenlaces primarios de eficacia fueron definidos según la región. En Europa y el resto del mundo, se evaluó la proporción de pacientes que lograron una reducción ≥70% en los ácidos biliares séricos desde el basal o alcanzaron niveles ≤70 µmol/L al final del tratamiento. En Estados Unidos, el desenlace primario, fue la proporción de evaluaciones positivas de prurito durante 24 semanas, definida como un puntaje de

rascado ≤1 o una disminución de al menos 1 punto desde el basal en la escala ObsRO, considerando tanto las mediciones de mañana como de noche.

La eficacia del tratamiento se evaluó principalmente mediante mediciones seriadas de las concentraciones de ácidos biliares séricos y la valoración del rascado (Albireo ObsRO) y del prurito (Albireo PRO), realizadas dos veces al día: en la mañana (puntaje AM, que evalúa el prurito/rascado nocturno) y al momento de acostarse (puntaje PM, que evalúa el prurito/rascado diurno), según el registro del paciente y/o su cuidador en el diario electrónico (eDiary).

Para Europa y resto del mundo, el primer desenlace primario fue la proporción de pacientes con reducción de al menos 70% en ácidos biliares séricos o con valores ≤70 µmol/L al final del tratamiento. En el grupo de odevixibat la reducción fue de 43,5% (10/23) (IC 95%: 23,19 - 65,51) en la dosis de 40 µg/kg/día y 21,1% (4/19) (IC 95%: 6,05 - 45,57) en la dosis de 120 µg/kg/día, frente a 0% con placebo. Las comparaciones frente a placebo fueron estadísticamente significativas: p = 0,0015 para el grupo global, p ajustado = 0,0015 para 40 µg/kg/día y p ajustado = 0,0174 para 120 µg/kg/día.

Para Estados Unidos, el desenlace primario fue la proporción de evaluaciones positivas de prurito durante 24 semanas, con base en la escala Albireo ObsRO. La proporción de pacientes con descenso clínicamente significativo de prurito a la semana 24 fue de 52,2% (n=23; IC95: 30,59-73,18; p=0,0028) con 40 µg/kg/día y 31,6% (n=19; IC 95%: 12,58-56,55; p=0,0163) para 120 µg/kg/día. Para placebo el descenso fue de 10,5% (n=19; IC 95%: 1,30-33,14)

Como desenlaces secundarios, el estudio mostró mejoría importante y rápida en los niveles absolutos de ácidos biliares. A la semana 12, el cambio medio desde el basal fue de −113,7 µmol/L con 40 µg/kg/día y −106,4 µmol/L con 120 µg/kg/día, frente a un aumento de 7,4 µmol/L con placebo. A la semana 24, los cambios medios fueron de −141,5 µmol/L y −83,7 µmol/L, respectivamente, frente a un aumento de 13,1 µmol/L con placebo. En el extracto aportado no se incluyen intervalos de confianza ni valores de p para estas diferencias de cambio medio, de modo que deben presentarse como hallazgos descriptivos, no como estimaciones completas de efecto.

La proporción media de evaluaciones positivas de prurito nocturno fue 55,7% y 48,9% con 40 y 120 µg/kg/día, respectivamente, frente a 28,2% con placebo. Para prurito diurno, las proporciones fueron 60,9% y 46,5% frente a 29,3%, respectivamente. Además, usando un umbral clínicamente significativo de reducción ≥1 punto en la escala ObsRO, la proporción de respondedores a la semana 12 fue 52,2% con 40 µg/kg/día, 42,1% con 120 µg/kg/día y 10,0% con placebo; a la semana 24 fue 52,2%, 31,6% y 10,5%, respectivamente. Ningún paciente fue sometido a derivación biliar ni a trasplante hepático durante las 24 semanas del estudio. Se observaron además señales favorables en sueño, crecimiento y función hepática. En ALT, el cambio medio a la semana 24 fue −27,9 U/L con 40 µg/kg/día y −25,3 U/L con 120 µg/kg/día,

frente a +3,7 U/L con placebo. También se reportaron reducciones en aspartato aminotransferasa, bilirrubina total y puntajes PELD/MELD, lo que sugiere mejoría en salud hepática. En calidad de vida, tanto *Global Impression of Change como Pediatric Quality of Life Questionnaire* mostraron mejorías hacia la semana 24 consistentes con la reducción del prurito y la mejoría del sueño, aunque el resumen no aporta cifras comparativas detalladas ni p para todos esos desenlaces.

En seguridad, odevixibat fue globalmente bien tolerado durante 24 semanas y el perfil fue similar entre ambas dosis. No hubo muertes. Los eventos adversos emergentes del tratamiento ocurrieron en 83% de los pacientes con 40 µg/kg/día, 84% con 120 µg/kg/día y 85% con placebo. Los eventos adversos emergentes más frecuentes entre los pacientes tratados con odevixibat fueron diarrea en 31% frente a 5% con placebo, pirexia en 29% frente a 25%, infección respiratoria alta en 19% frente a 15%, vómito en 17% frente a 0%, y aumento de alanina aminotransferasa en 14% frente a 5%; además, el aumento de bilirrubina total ocurrió en 12% frente a 10%. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados y no relacionados con el medicamento. Los eventos adversos emergentes relacionados con el tratamiento ocurrieron en 33% de los pacientes con odevixibat frente a 15% con placebo, principalmente por aumento de ALT y bilirrubina, cada uno alrededor de 10% con odevixibat frente a 5% con placebo. Los eventos adversos serios ocurrieron en 7% de los pacientes tratados con odevixibat y en 25% de los tratados con placebo, y ninguno se consideró relacionado con el fármaco. Solo un paciente del grupo 120 µg/kg/día suspendió el tratamiento por episodios leves a moderados de diarrea.

En los eventos de especial interés, no hubo nuevos casos de deficiencia de vitaminas liposolubles refractaria a suplementación clínicamente recomendada. La diarrea clínicamente significativa se presentó en un paciente de cada grupo. En cuanto a seguridad hepática, 24 pacientes con 34 eventos fueron revisados por la junta independiente de monitoreo de datos y seguridad por sospecha de daño hepático inducido por medicamentos. Esto incluyó 39% de los pacientes del grupo de 40 µg/kg/día, 47% de los del grupo de 120 µg/kg/día y 30% de los del grupo placebo. Todos los eventos fueron adjudicados como relacionados con la enfermedad de base u otras causas, y ninguno fue atribuido al medicamento. Tampoco hubo descompensación hepática ni eventos en la consulta estandarizada de MedDRA para trastornos hepáticos severos relacionados con fármacos.

2.2 El estudio NCT04674761 (A4250-008, denominado PEDFIC 2), fue un estudio fase 3, multicéntrico, de extensión abierta, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de odevixibat en pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva, principalmente PFIC tipos 1 y 2, aunque en la cohorte 2 también se incluyeron otros tipos de PFIC y dos pacientes con colestasis intrahepática recurrente benigna, BRIC. Los criterios de inclusión incluyeron pacientes, para la cohorte 1, haber completado el estudio A4250-005 o haber salido tempranamente tras al menos 12 semanas por síntomas intolerables, y para la cohorte 2, tener diagnóstico

genéticamente confirmado de PFIC, peso corporal de al menos 5 kg, ácidos biliares séricos elevados, definidos como un promedio ≥100 µmol/L en dos muestras separadas por al menos 7 días, además de antecedente de prurito significativo y una puntuación promedio de rascado ≥2 en la escala de observación del cuidador, ObsRO.

En total, 114 pacientes recibieron al menos una dosis de odevixibat hasta el corte del 31 de julio de 2022. De ellos, 56 pertenecían a la cohorte 1 y 58 a la cohorte 2, aunque para la mayoría de los análisis de eficacia y seguridad se describen 112 pacientes con PFIC, excluyendo los 2 con BRIC. Dentro de la cohorte 1 había 21 pacientes previamente tratados con 40 µg/kg/día en el estudio A4250-005, 16 previamente tratados con 120 µg/kg/día y 19 que habían recibido placebo. En conjunto, 37 pacientes habían estado previamente expuestos a odevixibat en A4250-005 y 77 eran naïve al tratamiento al ingresar a esta extensión. El fármaco se administró por vía oral una vez al día. El esquema habitual fue 120 µg/kg/día, pero desde la enmienda 6 los pacientes que ingresaban a la cohorte 2 iniciaban con 40 µg/kg/día, con posibilidad de escalar a 120 µg/kg/día después de 12 semanas si no había mejoría del prurito, y con opción de reducir nuevamente la dosis si no toleraban la dosis alta. El periodo principal de tratamiento fue de 72 semanas, seguido de una fase opcional de extensión; el informe señala que algunos pacientes acumulaban hasta 96 semanas considerando las 24 semanas previas de A4250-005 y, en casos individuales, hasta 189 semanas si se incluía la extensión abierta adicional.

En cuanto a eficacia, este estudio no tuvo comparador concurrente y los análisis fueron principalmente descriptivos. Para Europa y resto del mundo, el primer desenlace primario fue el cambio en ácidos biliares séricos. En la semana 22 a 24, los pacientes que venían de 40 µg/kg/día en A4250-005 mostraron una reducción media de −10,57 µmol/L con error estándar de 12,953, y los que venían de 120 µg/kg/día una reducción media de −21,36 µmol/L con error estándar de 11,060. Los pacientes que habían recibido placebo en A4250-005 y luego iniciaron odevixibat 120 µg/kg/día presentaron una reducción media de −106,47 µmol/L con error estándar de 40,659, mientras que en la cohorte 2 la reducción media fue de −66,01 µmol/L con error estándar de 18,757. Hacia la semana 70 a 72, los cambios medios desde el basal del A4250-008 fueron de 17,16 µmol/L con error estándar de 12,840 para los que venían de 40 µg/kg/día, de −9,50 µmol/L con error estándar de 28,733 para los que venían de 120 µg/kg/día, de −91,60 µmol/L con error estándar de 47,388 para los que habían recibido placebo en A4250-005 y de −64,71 µmol/L con error estándar de 29,246 para la cohorte 2.

Para Estados Unidos, el desenlace sobre la proporción de evaluaciones positivas de prurito a nivel del paciente con base en la escala ObsRO. En la cohorte 1, los pacientes que ya habían recibido odevixibat en A4250-005 entraron con menor gravedad basal y aun así mostraron mejoría adicional. Después de 24 semanas de tratamiento en A4250-008, la proporción media de evaluaciones positivas fue 31% en

este grupo previamente expuesto. Después de 72 semanas, la proporción media de evaluaciones positivas fue 39% entre quienes venían previamente tratados con odevixibat, siendo 47% en los que habían recibido 40 µg/kg/día y 29% en los que habían recibido 120 µg/kg/día en A4250-005. Entre quienes habían recibido placebo en el estudio previo, la proporción de evaluaciones positivas durante 72 semanas fue 55%, y en la cohorte 2 fue 80%. El protocolo dice que para este desenlace se presentaría la proporción con su intervalo de confianza al 95%, pero esos intervalos no aparecen en el fragmento que usted suministró.

El estudio documentó resultados favorables en otros dominios consistentes con la reducción del prurito y de los ácidos biliares. Se reportó que el tratamiento mejoró sueño, parámetros bioquímicos hepáticos y calidad de vida. Los resultados de calidad de vida, Global Impression of Change y Global Impression of Symptoms, mostraron mejoría a lo largo del tiempo en la cohorte 1 y en la cohorte 2, tanto para rascado como para sueño. También se observaron reducciones en autotaxina y mejoría de las puntuaciones PELD/MELD. Catorce pacientes fueron sometidos a intervención quirúrgica durante el seguimiento, incluidos 3 procedimientos de derivación biliar y 11 trasplantes hepáticos; cinco de estos procedimientos ocurrieron después de completar las 72 semanas de tratamiento.

En seguridad, 23 presentaron eventos adversos serios emergentes del tratamiento, lo que corresponde a 21%; solo uno, un caso de gastroenteritis, fue considerado relacionado con el tratamiento por el investigador al momento del corte, y después del corte se informó un evento serio adicional de diarrea considerado posiblemente relacionado. Los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes fueron pirexia en 29%, tos en 21%, infección respiratoria alta en 19%, aumento de bilirrubina en sangre en 19% y diarrea. La mayoría de los eventos fueron leves a moderados y no limitantes por dosis. Los eventos adversos de intensidad severa ocurrieron en 13 pacientes, es decir 12%. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento se reportaron en 40 de 112 pacientes, equivalente a 36%, con mayor frecuencia en quienes venían expuestos desde A4250-005.

Respecto a eventos de especial interés, 14 pacientes, equivalentes a 13%, presentaron deficiencia nueva o empeoramiento de vitaminas liposolubles refractaria a la suplementación recomendada. No hubo pacientes que cumplieran criterio de diarrea clínicamente significativa según la definición estricta del estudio, es decir diarrea de 21 días o más sin otra causa, diarrea severa o seria, o diarrea con deshidratación que requiriera rehidratación terapéutica. En seguridad hepática, cinco pacientes, 5%, desarrollaron eventos severos dentro de la consulta estandarizada de MedDRA para trastornos hepáticos relacionados con fármacos, severos, pero globalmente los datos revisados por la junta independiente de seguridad no sugirieron una señal nueva clara distinta de la propia enfermedad. En total, 55 pacientes fueron revisados y adjudicados por el comité de seguridad por sospecha

de daño hepático inducido por medicamentos u otros eventos hepáticos protocolizados.

En cuanto a discontinuación y exposición, de los 114 pacientes incluidos, 63 completaron las 72 semanas, 25 continuaban en el periodo principal y 26 habían suspendido antes de la semana 72. Las causas de retiro fueron retiro de consentimiento en 9 pacientes, eventos adversos en 7, otras razones en varios casos, incluyendo resultados insatisfactorios sobre el prurito en 4 y trasplante hepático electivo en 4, y decisión médica en 1. Entre quienes completaron las 72 semanas, 59 pasaron al periodo opcional de extensión. Esto, dicho sin maquillaje, muestra que el tratamiento fue sostenible para muchos pacientes, pero no para todos.

3. Para el tratamiento del ALGS, se realizaron un estudio de fase 3 (Assert-A4250-012) finalizado en 2022, otro de extensión (Assert-Ext A4250-015), se encuentra en curso, en pacientes que completaron el estudio anterior y un tercer estudio de fase 2 en pacientes pediátricos con colestasis y prurito con resultados finales de 2017.

3.1 El estudio A4250-012, denominado A Phase 3 Double blind, Randomized, Placebo controlled Study of the Safety and Efficacy of Odevixibat in Patients with Alagille Syndrome, conocido como ASSERT, fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de odevixibat en pacientes con síndrome de Alagille. Los dos criterios de inclusión más relevantes fueron contar con diagnóstico genéticamente confirmado de síndrome de Alagille y presentar prurito significativo, definido como una puntuación promedio observada por el cuidador de al menos 2 en la escala ObsRO durante los 14 días previos a la aleatorización, además de niveles de ácidos biliares séricos por encima del límite superior de la normalidad en ambas visitas de tamización.

Se aleatorizaron 52 pacientes, de los cuales 35 recibieron odevixibat y 17 placebo; todos recibieron el tratamiento asignado y completaron las 24 semanas del periodo doble ciego. La mediana de edad fue de 5,45 años, con un rango entre 0,5 y 15,5 años. El medicamento de prueba fue odevixibat administrado por vía oral, una vez al día, a dosis de 120 µg/kg/día, con posibilidad de reducción a 40 µg/kg/día para manejo de eventos adversos. El grupo control recibió placebo equivalente, también por vía oral una vez al día. Tras completar el estudio, los pacientes podían ingresar a la extensión abierta A4250-015 por 72 semanas, donde todos recibían odevixibat 120 µg/kg/día.

El desenlace primario fue el cambio en la severidad del rascado desde el basal hasta el mes 6, medido con la escala ObsRO combinando registros de mañana y noche. El cambio promedio ajustado por mínimos cuadrados fue de −1,69 en el grupo odevixibat frente a −0,80 en placebo, con una diferencia ajustada entre grupos de −0,88, (IC 95%: −1,44 y −0,33), y valor de p unilateral de 0,0012, a favor de odevixibat. El desenlace secundario determinado por el cambio en los niveles de ácidos biliares séricos desde el basal hasta el promedio de las semanas 20 y 24, en el grupo

odevixibat hubo una reducción de −90,35 µmol/L, mientras que en placebo hubo un aumento de 22,39 µmol/L; la diferencia ajustada entre grupos fue de −112,74 µmol/L, (IC 95%: −178,78 y −46,69,) equivalente a −46,05 µg/mL con IC 95% entre −73,03 y −19,07, y p unilateral de 0,0006. Como tercer resultado clínicamente muy relevante, la proporción de respondedores en prurito, definida como una disminución de al menos 1,5 puntos en la escala ObsRO, fue de 60,0% con odevixibat frente a 5,9% con placebo en la semana 12, con p unilateral de 0,0001, y de 54,3% frente a 17,6% en la semana 24, con p unilateral de 0,0071.

Además de esos desenlaces, el fármaco mostró mejoría en prurito nocturno y diurno. Para prurito nocturno, la reducción ajustada fue de −1,71 con odevixibat frente a −0,82 con placebo, con p unilateral de 0,0013. Para prurito diurno, fue de −1,66 frente a −0,80, con p unilateral de 0,0016. También hubo mejoría en parámetros de sueño observados por cuidadores, con diferencias estadísticamente significativas a favor de odevixibat para porcentaje de días con ayuda para conciliar el sueño, necesidad de consuelo, dormir con el cuidador y cansancio diurno, con valores de p unilaterales iguales o menores a 0,0062. En la impresión global de cambio, a la semana 24 la proporción de pacientes con mejoría en rascado fue 87,5% con odevixibat frente a 35,3% con placebo, con p de 0,0003, y en sueño 78,1% frente a 29,4%, con p de 0,0008. También se observó una reducción del colesterol sérico a la semana 24, con cambio promedio de −0,91 mmol/L en el grupo activo frente a +0,67 mmol/L en placebo, con p unilateral de 0,0444. La calidad de vida medida con Pediatric Quality of Life Questionnaire mejoró en ambos grupos y los resultados fueron similares, por lo que no se evidenció una diferencia clara entre odevixibat y placebo en este desenlace. Tampoco hubo cambios importantes en talla, peso o índice de masa corporal durante las 24 semanas, lo cual probablemente es esperable por la corta duración del seguimiento.

En seguridad, odevixibat fue en general bien tolerado durante las 24 semanas. La incidencia global de eventos adversos emergentes del tratamiento fue similar entre grupos, 74,3% con odevixibat y 70,6% con placebo. Los cinco eventos adversos emergentes más frecuentes en el grupo odevixibat fueron diarrea en 28,6%, pirexia en 22,9%, infección por COVID-19 en 14,3%, dolor abdominal en 11,4% y, dentro de los eventos hepáticos o de laboratorio más relevantes, aumentos del INR o alteraciones hepáticas en frecuencias menores, similares a placebo. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron en 22,9% con odevixibat frente a 17,6% con placebo, principalmente diarrea, 11,4% frente a 5,9%. Los eventos adversos serios se presentaron en 14,3% de los pacientes con odevixibat y en 11,8% con placebo. Solo un evento adverso serio en el grupo odevixibat fue considerado relacionado con el tratamiento: hematemesis con aumento del índice internacional normalizado, que resolvió con fitomenadiona. No hubo muertes y ningún paciente suspendió el tratamiento por eventos adversos.

La diarrea clínicamente significativa ocurrió en 17,1% con odevixibat y 5,9% con placebo, pero todos los eventos fueron grado 1, no serios, uno solo requirió rehidratación oral y ninguno obligó a interrumpir el medicamento. Las deficiencias de vitaminas liposolubles se reportaron en 8,6% con odevixibat y 17,1% con placebo; los casos refractarios a suplementación fueron dos, uno por grupo, ambos de deficiencia de vitamina D grado 1 y no relacionados con el tratamiento. No hubo casos de descompensación hepática, ascitis ni empeoramiento de hipertensión portal. Los eventos hepáticos relacionados con el hígado fueron similares entre grupos, 11,4% con odevixibat y 11,8% con placebo. Dos pacientes del grupo activo fueron evaluados por posible daño hepático inducido por medicamentos, pero tras adjudicación se concluyó que los hallazgos eran atribuibles a la enfermedad de base y no a odevixibat. Aunque hubo incrementos promedio de transaminasas en el grupo activo, estos no configuraron un patrón sugestivo de daño hepático inducido por el fármaco. Tampoco se identificaron cambios clínicamente relevantes en hematología, química sanguínea, uroanálisis o signos vitales.

3.2 El estudio de extensión abierto ASSERT-EXT (A4250-015), diseñado para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de odevixibat (A4250) en pacientes con síndrome de Alagille, tuvo como objetivo primario demostrar un efecto sostenido sobre el prurito en pacientes que habían completado el estudio A4250-012 (ASSERT). Al momento del corte de datos interinos planificado (9 de septiembre de 2022), un total de 50 pacientes continuaron desde el estudio A4250-012 y 49 habían recibido tratamiento con odevixibat en el estudio A4250-015. Odevixibat se administró por vía oral una vez al día a una dosis de 120 µg/kg/día, con posibilidad de reducción a 40 µg/kg/día para el manejo de eventos adversos.

Al corte de datos, la severidad del prurito evaluada mediante la escala ObsRO (Observer-Reported Outcome) mostró que, en pacientes previamente tratados con odevixibat, quienes ya ingresaban con mejoría basal, se mantuvo el efecto con cambios medios desde el basal de −0,35 (DE 0,47) a semanas 9–12 y −0,45 (DE 0,68) a semanas 21–24. En contraste, en pacientes previamente tratados con placebo, el inicio de odevixibat se asoció con reducciones más marcadas del prurito, con cambios de −1,43 (DE 0,80) a semanas 9–12 y −2,24 (DE 0,51) a semanas 21–24, evidenciando un efecto clínicamente relevante. En el análisis de respondedores, el 50% (5/10) alcanzó una reducción ≥1,5 puntos y el 70% (7/10) ≥1 punto a semanas 9–12; a semanas 21–24, el 100% (5/5) de los evaluados alcanzó una reducción ≥1,5 puntos.

En cuanto a los ácidos biliares séricos, en pacientes previamente tratados con odevixibat se observaron reducciones adicionales, con cambios medios de −17,4 µmol/L (DE 90,6) a semana 12 y −70,9 µmol/L (DE 121,0) a semana 24. En pacientes previamente expuestos a placebo, la reducción fue más pronunciada y temprana, con cambios de −111,2 µmol/L (DE 76,6) a semana 4 y −120,5 µmol/L (DE 105,3) a semana 24, lo que confirma un efecto consistente sobre este marcador bioquímico.

Las mejorías en prurito fueron concordantes con cambios en parámetros de sueño. En pacientes previamente tratados se documentaron reducciones en el porcentaje de días con dificultad para conciliar el sueño de −5,69% a semanas 9–12 y −30,26% a semanas 21–24, y en la necesidad de consuelo de −4,99% y −14,19%, respectivamente. En pacientes naïve, las mejorías en el sueño fueron tempranas y sostenidas, en paralelo con la reducción del prurito.

En seguridad, la incidencia global de eventos adversos emergentes del tratamiento fue del 59,2% (29/49 pacientes), en su mayoría de intensidad leve a moderada (grados 1–2). Los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea (16,3%), nasofaringitis (12,2%), pirexia (6,1%) y, en menor proporción (4,1% cada uno), bronquitis, infección por COVID-19, infecciones respiratorias, dolor abdominal e incremento del INR. Los eventos adversos serios ocurrieron en el 4,1% (2/49), ninguno relacionado con el tratamiento. Los eventos adversos relacionados con el fármaco se reportaron en el 14,3% de los pacientes.

No se reportaron muertes ni casos de descompensación hepática, hipertensión portal, ascitis o progresión a cirrosis. Tampoco se documentaron procedimientos de derivación biliar ni trasplante hepático durante el periodo evaluado. No se registraron suspensiones definitivas del tratamiento por eventos adversos y la interrupción temporal fue poco frecuente (8,2%), con reinicio posterior en la mayoría de los casos. La diarrea clínicamente significativa se presentó en un número reducido de pacientes, algunos con relación al tratamiento, y fue manejable.

En cuanto a la seguridad hepática, los eventos hepáticos fueron poco frecuentes (4,1%) y no se identificaron casos compatibles con daño hepático inducido por el medicamento según los criterios de Hy's law. En conjunto, estos hallazgos respaldan un perfil de seguridad manejable, sin señales claras de toxicidad hepática clínicamente relevante en el periodo evaluado.

La Sala encuentra que revisada la información preclínica y clínica allegada para la indicación en pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), la Sala considera que los estudios, en particular el ensayo fase 3 A4250-005 (PEDFIC 1) y su extensión A4250-008 (PEDFIC 2), demuestran un efecto clínico favorable de odevixibat frente a placebo durante el periodo controlado de 24 semanas, con mantenimiento del efecto en estudios abiertos de seguimiento hasta aproximadamente 72 semanas o más de exposición acumulada. Este beneficio se evidencia principalmente en la reducción del prurito y de las concentraciones de ácidos biliares séricos, con consistencia en distintos análisis y subgrupos.

Adicionalmente, se observa una tendencia a mejoría en desenlaces secundarios como parámetros de sueño, crecimiento y calidad de vida. En cuanto a seguridad, el perfil observado es manejable, sin señales claras de hepatotoxicidad inducida por el medicamento, ni incremento de eventos graves frente a placebo. Sin embargo, la

base de datos es limitada en tamaño muestral y duración, lo que introduce incertidumbre sobre eventos adversos poco frecuentes y efectos a largo plazo.

La Sala resalta que, pese a la extensión del seguimiento, persiste incertidumbre sobre el impacto del tratamiento en desenlaces clínicamente relevantes, tales como progresión a descompensación hepática, necesidad de derivación biliar, trasplante hepático o mortalidad, así como en la evolución natural de la enfermedad más allá de dos años.

Con respecto al síndrome de Alagille (ALGS), la evidencia proveniente de los estudios fase 3 A4250-012 (ASSERT) y su extensión A4250-015 (ASSERT-EXT) muestra resultados con mejoría significativa del prurito y reducción de ácidos biliares, así como efectos favorables en parámetros de sueño y calidad de vida. El perfil de seguridad es igualmente manejable. No obstante, se mantienen las mismas limitaciones en cuanto a tamaño muestral, duración del seguimiento y ausencia de desenlaces clínicos mayores.

En este contexto, la Sala considera que el beneficio demostrado es predominantemente sintomático, centrado en el control del prurito colestásico, con soporte adicional en marcadores bioquímicos, pero sin evidencia concluyente de modificación del curso de la enfermedad.

Por lo anterior, con respecto a la indicación *"está indicado para el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresivo (PFIC, por sus siglas en inglés)"*, la Sala recomienda requerir al solicitante para que aporte información clínica adicional que contribuya a disminuir la incertidumbre en relación con desenlaces como progresión a descompensación hepática, necesidad de derivación biliar o trasplante hepático o mortalidad, efecto en calidad de vida, crecimiento y desarrollo, dado que se trata de un medicamento dirigido especialmente a población pediátrica.

Para la Sala no es claro en cuáles pacientes y en qué magnitud la disminución del prurito puede mejorar la calidad de vida; no parece que se haya determinado cuál es la mínima diferencia clínicamente impórtate en la reducción del prurito, teniendo en cuenta la dificultad de medirlo de manera objetiva, lo que dificulta el establecimiento del balance beneficio-riesgo favorable cuando la variable de desenlace clínico principal es la disminución del prurito.

Adicionalmente, la Sala considera que, debido a la alta heterogeneidad biológica de la PFIC, allegar evidencia específica en: PFIC tipo 1 vs tipo 2, Mutaciones ABCB11 (funcionales vs no funcionales), Grados de severidad y Edad (<2 años vs mayores).
Con respecto a la indicación *"está indicado para el tratamiento del prurito colestásico en el síndrome de Alagille (ALGS, por sus siglas en inglés)",* la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica adicional que permita disminuir la incertidumbre en relación con los efectos del medicamento a largo plazo

en desenlaces tales como crecimiento y desarrollo pediátrico, calidad de vida, absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), efectos hepáticos y eventos adversos gastrointestinales crónicos.

Para la Sala no es claro en cuáles pacientes y en qué magnitud la disminución del prurito puede mejorar la calidad de vida; no parece que se haya determinado cuál es la mínima diferencia clínicamente impórtate en la reducción del prurito, teniendo en cuenta la dificultad de medirlo de manera objetiva, lo que dificulta el establecimiento del balance beneficio-riesgo favorable cuando la variable de desenlace clínico principal es la disminución del prurito.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado completar y actualizar la información farmacológica del producto de la referencia.

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

3.1.1.2 BYLVAY® ODEVIXIBAT 600MCG CÁPSULA DE GELATINA DURA

Expediente : 20294125
Radicado : 20241287045
Fecha : 06/11/2024
Interesado : IPSEN PHARMA

Composición:
Cada cápsula dura contiene odevixibat sesquihidrato equivalente a 600 microgramos de odevixibat.

Forma farmacéutica: Cápsula dura.
Cápsula de tamaño 0 (21,7 mm × 7,64 mm) con tapón y cuerpo marfil opaco; impreso “A600” con tinta negra.

Indicaciones:
Bylvay® está indicado para el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC, por sus siglas en inglés).

Bylvay® está indicado para el tratamiento del prurito colestásico en el síndrome de Alagille (ALGS, por sus siglas en inglés).

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión Septiembre 2024 allegado mediante radicado 20241287045.
- Información para Prescribir versión CCDS V 5 Revisión Local Septiembre 2024 allegado mediante radicado 20241287045.
- Solicitud inclusión en listado de medicamentos Vitales No Disponibles.

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicado 20241287045, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de la información farmacológica para el producto odevixibat sesquihidrato 600 microgramos de odexibat cápsula dura. Asimismo, declaración de nueva entidad química con protección de datos, aprobación del inserto versión septiembre 2024 y la información para prescribir versión CCDS V 5 Revisión Local septiembre 2024 allegados mediante Radicado 20241287045, en las indicaciones: *Bylvay® está indicado para el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresivo (PFIC, por sus siglas en inglés)* y *Bylvay® está indicado para el tratamiento del prurito colestásico en el síndrome de Alagille (ALGS, por sus siglas en inglés)*.

Como soporte el interesado allega:

El desarrollo preclínico de odevixibat incluyó estudios de farmacología, farmacocinética y un programa completo de toxicología, con evaluación de dosis única y repetida, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva y del desarrollo en especies roedoras y no roedoras.

En toxicología general, odevixibat fue en términos globales bien tolerado. Los principales hallazgos estuvieron relacionados con el tracto gastrointestinal, con signos como diarrea, heces blandas, vómito o disminución del consumo de alimento y del peso, en línea con su efecto farmacológico. No se identificaron señales de toxicidad sobre el sistema nervioso central, respiratorio, cardiovascular, renal o fototoxicidad en los estudios de toxicología en dosis únicas o repetidas. Tampoco se evidenció potencial genotóxico ni carcinogénico.

En toxicidad reproductiva y del desarrollo, los estudios en rata no mostraron efectos adversos sobre fertilidad, desarrollo embriofetal ni desarrollo posnatal, estableciéndose NOAEL de 1000 mg/kg/día para fertilidad y desarrollo embriofetal, 1000 mg/kg/día para desarrollo pre y posnatal, y 100 mg/kg/día en animales juveniles. En conejo se observó mayor sensibilidad, con hallazgos de toxicidad materna y anomalías cardiovasculares fetales.

En cuando a la información clínica allega:

1. El programa de desarrollo clínico incluyó 11 estudios de fase I, que permitieron una caracterización integral del perfil clínico, farmacocinético, farmacodinámico y de interacciones del medicamento en voluntarios sanos. Estos comprendieron estudios de dosis única y múltiple ascendente en humanos, un estudio en varones japoneses sanos, evaluaciones del efecto de los alimentos y de la administración sobre compota de manzana, así como estudios de interacción farmacológica con midazolam, itraconazol y anticonceptivos orales combinados.

Adicionalmente, se realizó el estudio A4250-003, de fase 2, abierto, de escalamiento de dosis, con duración de 4 semanas, en el que se incluyeron 20 pacientes pediátricos con enfermedad hepática colestásica (10 con PFIC, 6 con síndrome de Alagille, 3 con atresia biliar y 1 con colestasis intrahepática), con 4 pacientes reingresando a un segundo grupo de dosis. Se evaluaron cinco cohortes con dosis orales entre 0,01 y 0,2 mg/kg/día (10 a 200 µg/kg/día). El tratamiento con odevixibat se asoció con reducción de los niveles séricos de ácidos biliares en todos los grupos de dosis, así como mejoría en los puntajes de prurito reportados por los pacientes, con mayor efecto en las dosis más altas (0,1 y 0,2 mg/kg/día). Los niveles de transaminasas, particularmente ALT, mostraron variabilidad entre cohortes y a lo largo del tiempo, sin un patrón consistente.

2.Para el tratamiento de PFIC se realizaron los siguientes estudios de fase 3:

2.1 El estudio NCT03566238 (A4250-005, denominado PEDFIC 1), fue un ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de odevixibat en niños con colestasis intrahepática familiar progresiva tipos 1 y 2. Dentro de los criterios de inclusión se incluyeron pacientes de edad ≥6 meses y ≤18 años, y peso corporal >5 kg, con diagnóstico genéticamente confirmado de PFIC1 o PFIC2 (Variantes patogénicas bialélicas en los genes *ATP8B1* o *ABCB11*), presentar concentraciones de ácidos biliares séricos ≥100 µmol/L y debían tener antecedente de prurito significativo y una puntuación promedio observada de rascado ≥2 en la escala ObsRO durante las dos semanas previas.

Se aleatorizaron 62 pacientes, todos tratados según el grupo asignado: 20 recibieron placebo, 23 odevixibat 40 µg/kg/día y 19 odevixibat 120 µg/kg/día. El medicamento de prueba se administró por vía oral, una vez al día, durante 24 semanas. La mediana de edad fue 3,2 años, con rango entre 6 meses y 15,9 años; 45 (73%) tenía PFIC2 y 17 (27%) PFIC1. La mayoría ya recibía manejo concomitante, principalmente ácido ursodesoxicólico y/o rifampicina.

Los desenlaces primarios de eficacia fueron definidos según la región. En Europa y el resto del mundo, se evaluó la proporción de pacientes que lograron una reducción

≥70% en los ácidos biliares séricos desde el basal o alcanzaron niveles ≤70 µmol/L al final del tratamiento. En Estados Unidos, el desenlace primario, fue la proporción de evaluaciones positivas de prurito durante 24 semanas, definida como un puntaje de rascado ≤1 o una disminución de al menos 1 punto desde el basal en la escala ObsRO, considerando tanto las mediciones de mañana como de noche.

La eficacia del tratamiento se evaluó principalmente mediante mediciones seriadas de las concentraciones de ácidos biliares séricos y la valoración del rascado (Albireo ObsRO) y del prurito (Albireo PRO), realizadas dos veces al día: en la mañana (puntaje AM, que evalúa el prurito/rascado nocturno) y al momento de acostarse (puntaje PM, que evalúa el prurito/rascado diurno), según el registro del paciente y/o su cuidador en el diario electrónico (eDiary).

Para Europa y resto del mundo, el primer desenlace primario fue la proporción de pacientes con reducción de al menos 70% en ácidos biliares séricos o con valores ≤70 µmol/L al final del tratamiento. En el grupo de odevixibat la reducción fue de 43,5% (10/23) (IC 95%: 23,19 - 65,51) en la dosis de 40 µg/kg/día y 21,1% (4/19) (IC 95%: 6,05 - 45,57) en la dosis de 120 µg/kg/día, frente a 0% con placebo. Las comparaciones frente a placebo fueron estadísticamente significativas: p = 0,0015 para el grupo global, p ajustado = 0,0015 para 40 µg/kg/día y p ajustado = 0,0174 para 120 µg/kg/día.

Para Estados Unidos, el desenlace primario fue la proporción de evaluaciones positivas de prurito durante 24 semanas, con base en la escala Albireo ObsRO. La proporción de pacientes con descenso clínicamente significativo de prurito a la semana 24 fue de 52,2% (n=23; IC95: 30,59-73,18; p=0,0028) con 40 µg/kg/día y 31,6% (n=19; IC 95%: 12,58-56,55; p=0,0163) para 120 µg/kg/día. Para placebo el descenso fue de 10,5% (n=19; IC 95%: 1,30-33,14)

Como desenlaces secundarios, el estudio mostró mejoría importante y rápida en los niveles absolutos de ácidos biliares. A la semana 12, el cambio medio desde el basal fue de −113,7 µmol/L con 40 µg/kg/día y −106,4 µmol/L con 120 µg/kg/día, frente a un aumento de 7,4 µmol/L con placebo. A la semana 24, los cambios medios fueron de −141,5 µmol/L y −83,7 µmol/L, respectivamente, frente a un aumento de 13,1 µmol/L con placebo. En el extracto aportado no se incluyen intervalos de confianza ni valores de p para estas diferencias de cambio medio, de modo que deben presentarse como hallazgos descriptivos, no como estimaciones completas de efecto.

La proporción media de evaluaciones positivas de prurito nocturno fue 55,7% y 48,9% con 40 y 120 µg/kg/día, respectivamente, frente a 28,2% con placebo. Para prurito diurno, las proporciones fueron 60,9% y 46,5% frente a 29,3%, respectivamente. Además, usando un umbral clínicamente significativo de reducción ≥1 punto en la escala ObsRO, la proporción de respondedores a la semana 12 fue 52,2% con 40 µg/kg/día, 42,1% con 120 µg/kg/día y 10,0% con placebo; a la semana 24 fue 52,2%, 31,6% y 10,5%, respectivamente. Ningún paciente fue sometido a derivación biliar ni

a trasplante hepático durante las 24 semanas del estudio. Se observaron además señales favorables en sueño, crecimiento y función hepática. En ALT, el cambio medio a la semana 24 fue −27,9 U/L con 40 µg/kg/día y −25,3 U/L con 120 µg/kg/día, frente a +3,7 U/L con placebo. También se reportaron reducciones en aspartato aminotransferasa, bilirrubina total y puntajes PELD/MELD, lo que sugiere mejoría en salud hepática. En calidad de vida, tanto *Global Impression of Change como Pediatric Quality of Life Questionnaire* mostraron mejorías hacia la semana 24 consistentes con la reducción del prurito y la mejoría del sueño, aunque el resumen no aporta cifras comparativas detalladas ni p para todos esos desenlaces.

En seguridad, odevixibat fue globalmente bien tolerado durante 24 semanas y el perfil fue similar entre ambas dosis. No hubo muertes. Los eventos adversos emergentes del tratamiento ocurrieron en 83% de los pacientes con 40 µg/kg/día, 84% con 120 µg/kg/día y 85% con placebo. Los eventos adversos emergentes más frecuentes entre los pacientes tratados con odevixibat fueron diarrea en 31% frente a 5% con placebo, pirexia en 29% frente a 25%, infección respiratoria alta en 19% frente a 15%, vómito en 17% frente a 0%, y aumento de alanina aminotransferasa en 14% frente a 5%; además, el aumento de bilirrubina total ocurrió en 12% frente a 10%. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados y no relacionados con el medicamento. Los eventos adversos emergentes relacionados con el tratamiento ocurrieron en 33% de los pacientes con odevixibat frente a 15% con placebo, principalmente por aumento de ALT y bilirrubina, cada uno alrededor de 10% con odevixibat frente a 5% con placebo. Los eventos adversos serios ocurrieron en 7% de los pacientes tratados con odevixibat y en 25% de los tratados con placebo, y ninguno se consideró relacionado con el fármaco. Solo un paciente del grupo 120 µg/kg/día suspendió el tratamiento por episodios leves a moderados de diarrea.

En los eventos de especial interés, no hubo nuevos casos de deficiencia de vitaminas liposolubles refractaria a suplementación clínicamente recomendada. La diarrea clínicamente significativa se presentó en un paciente de cada grupo. En cuanto a seguridad hepática, 24 pacientes con 34 eventos fueron revisados por la junta independiente de monitoreo de datos y seguridad por sospecha de daño hepático inducido por medicamentos. Esto incluyó 39% de los pacientes del grupo de 40 µg/kg/día, 47% de los del grupo de 120 µg/kg/día y 30% de los del grupo placebo. Todos los eventos fueron adjudicados como relacionados con la enfermedad de base u otras causas, y ninguno fue atribuido al medicamento. Tampoco hubo descompensación hepática ni eventos en la consulta estandarizada de MedDRA para trastornos hepáticos severos relacionados con fármacos.

2.2 El estudio NCT04674761 (A4250-008, denominado PEDFIC 2), fue un estudio fase 3, multicéntrico, de extensión abierta, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de odevixibat en pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva, principalmente PFIC tipos 1 y 2, aunque en la cohorte 2 también se incluyeron otros tipos de PFIC y dos pacientes con colestasis intrahepática

recurrente benigna, BRIC. Los criterios de inclusión incluyeron pacientes, para la cohorte 1, haber completado el estudio A4250-005 o haber salido tempranamente tras al menos 12 semanas por síntomas intolerables, y para la cohorte 2, tener diagnóstico genéticamente confirmado de PFIC, peso corporal de al menos 5 kg, ácidos biliares séricos elevados, definidos como un promedio ≥100 µmol/L en dos muestras separadas por al menos 7 días, además de antecedente de prurito significativo y una puntuación promedio de rascado ≥2 en la escala de observación del cuidador, ObsRO.

En total, 114 pacientes recibieron al menos una dosis de odevixibat hasta el corte del 31 de julio de 2022. De ellos, 56 pertenecían a la cohorte 1 y 58 a la cohorte 2, aunque para la mayoría de los análisis de eficacia y seguridad se describen 112 pacientes con PFIC, excluyendo los 2 con BRIC. Dentro de la cohorte 1 había 21 pacientes previamente tratados con 40 µg/kg/día en el estudio A4250-005, 16 previamente tratados con 120 µg/kg/día y 19 que habían recibido placebo. En conjunto, 37 pacientes habían estado previamente expuestos a odevixibat en A4250-005 y 77 eran naïve al tratamiento al ingresar a esta extensión. El fármaco se administró por vía oral una vez al día. El esquema habitual fue 120 µg/kg/día, pero desde la enmienda 6 los pacientes que ingresaban a la cohorte 2 iniciaban con 40 µg/kg/día, con posibilidad de escalar a 120 µg/kg/día después de 12 semanas si no había mejoría del prurito, y con opción de reducir nuevamente la dosis si no toleraban la dosis alta. El periodo principal de tratamiento fue de 72 semanas, seguido de una fase opcional de extensión; el informe señala que algunos pacientes acumulaban hasta 96 semanas considerando las 24 semanas previas de A4250-005 y, en casos individuales, hasta 189 semanas si se incluía la extensión abierta adicional.

En cuanto a eficacia, este estudio no tuvo comparador concurrente y los análisis fueron principalmente descriptivos. Para Europa y resto del mundo, el primer desenlace primario fue el cambio en ácidos biliares séricos. En la semana 22 a 24, los pacientes que venían de 40 µg/kg/día en A4250-005 mostraron una reducción media de −10,57 µmol/L con error estándar de 12,953, y los que venían de 120 µg/kg/día una reducción media de −21,36 µmol/L con error estándar de 11,060. Los pacientes que habían recibido placebo en A4250-005 y luego iniciaron odevixibat 120 µg/kg/día presentaron una reducción media de −106,47 µmol/L con error estándar de 40,659, mientras que en la cohorte 2 la reducción media fue de −66,01 µmol/L con error estándar de 18,757. Hacia la semana 70 a 72, los cambios medios desde el basal del A4250-008 fueron de 17,16 µmol/L con error estándar de 12,840 para los que venían de 40 µg/kg/día, de −9,50 µmol/L con error estándar de 28,733 para los que venían de 120 µg/kg/día, de −91,60 µmol/L con error estándar de 47,388 para los que habían recibido placebo en A4250-005 y de −64,71 µmol/L con error estándar de 29,246 para la cohorte 2.

Para Estados Unidos, el desenlace sobre la proporción de evaluaciones positivas de prurito a nivel del paciente con base en la escala ObsRO. En la cohorte 1, los

pacientes que ya habían recibido odevixibat en A4250-005 entraron con menor gravedad basal y aun así mostraron mejoría adicional. Después de 24 semanas de tratamiento en A4250-008, la proporción media de evaluaciones positivas fue 31% en este grupo previamente expuesto. Después de 72 semanas, la proporción media de evaluaciones positivas fue 39% entre quienes venían previamente tratados con odevixibat, siendo 47% en los que habían recibido 40 µg/kg/día y 29% en los que habían recibido 120 µg/kg/día en A4250-005. Entre quienes habían recibido placebo en el estudio previo, la proporción de evaluaciones positivas durante 72 semanas fue 55%, y en la cohorte 2 fue 80%. El protocolo dice que para este desenlace se presentaría la proporción con su intervalo de confianza al 95%, pero esos intervalos no aparecen en el fragmento que usted suministró.

El estudio documentó resultados favorables en otros dominios consistentes con la reducción del prurito y de los ácidos biliares. Se reportó que el tratamiento mejoró sueño, parámetros bioquímicos hepáticos y calidad de vida. Los resultados de calidad de vida, Global Impression of Change y Global Impression of Symptoms, mostraron mejoría a lo largo del tiempo en la cohorte 1 y en la cohorte 2, tanto para rascado como para sueño. También se observaron reducciones en autotaxina y mejoría de las puntuaciones PELD/MELD. Catorce pacientes fueron sometidos a intervención quirúrgica durante el seguimiento, incluidos 3 procedimientos de derivación biliar y 11 trasplantes hepáticos; cinco de estos procedimientos ocurrieron después de completar las 72 semanas de tratamiento.

En seguridad, 23 presentaron eventos adversos serios emergentes del tratamiento, lo que corresponde a 21%; solo uno, un caso de gastroenteritis, fue considerado relacionado con el tratamiento por el investigador al momento del corte, y después del corte se informó un evento serio adicional de diarrea considerado posiblemente relacionado. Los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes fueron pirexia en 29%, tos en 21%, infección respiratoria alta en 19%, aumento de bilirrubina en sangre en 19% y diarrea. La mayoría de los eventos fueron leves a moderados y no limitantes por dosis. Los eventos adversos de intensidad severa ocurrieron en 13 pacientes, es decir 12%. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento se reportaron en 40 de 112 pacientes, equivalente a 36%, con mayor frecuencia en quienes venían expuestos desde A4250-005.

Respecto a eventos de especial interés, 14 pacientes, equivalentes a 13%, presentaron deficiencia nueva o empeoramiento de vitaminas liposolubles refractaria a la suplementación recomendada. No hubo pacientes que cumplieran criterio de diarrea clínicamente significativa según la definición estricta del estudio, es decir diarrea de 21 días o más sin otra causa, diarrea severa o seria, o diarrea con deshidratación que requiriera rehidratación terapéutica. En seguridad hepática, cinco pacientes, 5%, desarrollaron eventos severos dentro de la consulta estandarizada de MedDRA para trastornos hepáticos relacionados con fármacos, severos, pero globalmente los datos revisados por la junta independiente de seguridad no

sugirieron una señal nueva clara distinta de la propia enfermedad. En total, 55 pacientes fueron revisados y adjudicados por el comité de seguridad por sospecha de daño hepático inducido por medicamentos u otros eventos hepáticos protocolizados.

En cuanto a discontinuación y exposición, de los 114 pacientes incluidos, 63 completaron las 72 semanas, 25 continuaban en el periodo principal y 26 habían suspendido antes de la semana 72. Las causas de retiro fueron retiro de consentimiento en 9 pacientes, eventos adversos en 7, otras razones en varios casos, incluyendo resultados insatisfactorios sobre el prurito en 4 y trasplante hepático electivo en 4, y decisión médica en 1. Entre quienes completaron las 72 semanas, 59 pasaron al periodo opcional de extensión. Esto, dicho sin maquillaje, muestra que el tratamiento fue sostenible para muchos pacientes, pero no para todos.

3. Para el tratamiento del ALGS, se realizaron un estudio de fase 3 (Assert-A4250-012) finalizado en 2022, otro de extensión (Assert-Ext A4250-015), se encuentra en curso, en pacientes que completaron el estudio anterior y un tercer estudio de fase 2 en pacientes pediátricos con colestasis y prurito con resultados finales de 2017.

3.1 El estudio A4250-012, denominado A Phase 3 Double blind, Randomized, Placebo controlled Study of the Safety and Efficacy of Odevixibat in Patients with Alagille Syndrome, conocido como ASSERT, fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de odevixibat en pacientes con síndrome de Alagille. Los dos criterios de inclusión más relevantes fueron contar con diagnóstico genéticamente confirmado de síndrome de Alagille y presentar prurito significativo, definido como una puntuación promedio observada por el cuidador de al menos 2 en la escala ObsRO durante los 14 días previos a la aleatorización, además de niveles de ácidos biliares séricos por encima del límite superior de la normalidad en ambas visitas de tamización.

Se aleatorizaron 52 pacientes, de los cuales 35 recibieron odevixibat y 17 placebo; todos recibieron el tratamiento asignado y completaron las 24 semanas del periodo doble ciego. La mediana de edad fue de 5,45 años, con un rango entre 0,5 y 15,5 años. El medicamento de prueba fue odevixibat administrado por vía oral, una vez al día, a dosis de 120 µg/kg/día, con posibilidad de reducción a 40 µg/kg/día para manejo de eventos adversos. El grupo control recibió placebo equivalente, también por vía oral una vez al día. Tras completar el estudio, los pacientes podían ingresar a la extensión abierta A4250-015 por 72 semanas, donde todos recibían odevixibat 120 µg/kg/día.

El desenlace primario fue el cambio en la severidad del rascado desde el basal hasta el mes 6, medido con la escala ObsRO combinando registros de mañana y noche. El cambio promedio ajustado por mínimos cuadrados fue de −1,69 en el grupo odevixibat frente a −0,80 en placebo, con una diferencia ajustada entre grupos de −0,88, (IC 95%: −1,44 y −0,33), y valor de p unilateral de 0,0012, a favor de odevixibat.

El desenlace secundario determinado por el cambio en los niveles de ácidos biliares séricos desde el basal hasta el promedio de las semanas 20 y 24, en el grupo odevixibat hubo una reducción de −90,35 µmol/L, mientras que en placebo hubo un aumento de 22,39 µmol/L; la diferencia ajustada entre grupos fue de −112,74 µmol/L, (IC 95%: −178,78 y −46,69,) equivalente a −46,05 µg/mL con IC 95% entre −73,03 y −19,07, y p unilateral de 0,0006. Como tercer resultado clínicamente muy relevante, la proporción de respondedores en prurito, definida como una disminución de al menos 1,5 puntos en la escala ObsRO, fue de 60,0% con odevixibat frente a 5,9% con placebo en la semana 12, con p unilateral de 0,0001, y de 54,3% frente a 17,6% en la semana 24, con p unilateral de 0,0071.

Además de esos desenlaces, el fármaco mostró mejoría en prurito nocturno y diurno. Para prurito nocturno, la reducción ajustada fue de −1,71 con odevixibat frente a −0,82 con placebo, con p unilateral de 0,0013. Para prurito diurno, fue de −1,66 frente a −0,80, con p unilateral de 0,0016. También hubo mejoría en parámetros de sueño observados por cuidadores, con diferencias estadísticamente significativas a favor de odevixibat para porcentaje de días con ayuda para conciliar el sueño, necesidad de consuelo, dormir con el cuidador y cansancio diurno, con valores de p unilaterales iguales o menores a 0,0062. En la impresión global de cambio, a la semana 24 la proporción de pacientes con mejoría en rascado fue 87,5% con odevixibat frente a 35,3% con placebo, con p de 0,0003, y en sueño 78,1% frente a 29,4%, con p de 0,0008. También se observó una reducción del colesterol sérico a la semana 24, con cambio promedio de −0,91 mmol/L en el grupo activo frente a +0,67 mmol/L en placebo, con p unilateral de 0,0444. La calidad de vida medida con Pediatric Quality of Life Questionnaire mejoró en ambos grupos y los resultados fueron similares, por lo que no se evidenció una diferencia clara entre odevixibat y placebo en este desenlace. Tampoco hubo cambios importantes en talla, peso o índice de masa corporal durante las 24 semanas, lo cual probablemente es esperable por la corta duración del seguimiento.

En seguridad, odevixibat fue en general bien tolerado durante las 24 semanas. La incidencia global de eventos adversos emergentes del tratamiento fue similar entre grupos, 74,3% con odevixibat y 70,6% con placebo. Los cinco eventos adversos emergentes más frecuentes en el grupo odevixibat fueron diarrea en 28,6%, pirexia en 22,9%, infección por COVID-19 en 14,3%, dolor abdominal en 11,4% y, dentro de los eventos hepáticos o de laboratorio más relevantes, aumentos del INR o alteraciones hepáticas en frecuencias menores, similares a placebo. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron en 22,9% con odevixibat frente a 17,6% con placebo, principalmente diarrea, 11,4% frente a 5,9%. Los eventos adversos serios se presentaron en 14,3% de los pacientes con odevixibat y en 11,8% con placebo. Solo un evento adverso serio en el grupo odevixibat fue considerado relacionado con el tratamiento: hematemesis con aumento del índice internacional normalizado, que resolvió con fitomenadiona. No hubo muertes y ningún paciente suspendió el tratamiento por eventos adversos.

La diarrea clínicamente significativa ocurrió en 17,1% con odevixibat y 5,9% con placebo, pero todos los eventos fueron grado 1, no serios, uno solo requirió rehidratación oral y ninguno obligó a interrumpir el medicamento. Las deficiencias de vitaminas liposolubles se reportaron en 8,6% con odevixibat y 17,1% con placebo; los casos refractarios a suplementación fueron dos, uno por grupo, ambos de deficiencia de vitamina D grado 1 y no relacionados con el tratamiento. No hubo casos de descompensación hepática, ascitis ni empeoramiento de hipertensión portal. Los eventos hepáticos relacionados con el hígado fueron similares entre grupos, 11,4% con odevixibat y 11,8% con placebo. Dos pacientes del grupo activo fueron evaluados por posible daño hepático inducido por medicamentos, pero tras adjudicación se concluyó que los hallazgos eran atribuibles a la enfermedad de base y no a odevixibat. Aunque hubo incrementos promedio de transaminasas en el grupo activo, estos no configuraron un patrón sugestivo de daño hepático inducido por el fármaco. Tampoco se identificaron cambios clínicamente relevantes en hematología, química sanguínea, uroanálisis o signos vitales.

3.2 El estudio de extensión abierto ASSERT-EXT (A4250-015), diseñado para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de odevixibat (A4250) en pacientes con síndrome de Alagille, tuvo como objetivo primario demostrar un efecto sostenido sobre el prurito en pacientes que habían completado el estudio A4250-012 (ASSERT). Al momento del corte de datos interinos planificado (9 de septiembre de 2022), un total de 50 pacientes continuaron desde el estudio A4250-012 y 49 habían recibido tratamiento con odevixibat en el estudio A4250-015. Odevixibat se administró por vía oral una vez al día a una dosis de 120 µg/kg/día, con posibilidad de reducción a 40 µg/kg/día para el manejo de eventos adversos.

Al corte de datos, la severidad del prurito evaluada mediante la escala ObsRO (Observer-Reported Outcome) mostró que, en pacientes previamente tratados con odevixibat, quienes ya ingresaban con mejoría basal, se mantuvo el efecto con cambios medios desde el basal de −0,35 (DE 0,47) a semanas 9–12 y −0,45 (DE 0,68) a semanas 21–24. En contraste, en pacientes previamente tratados con placebo, el inicio de odevixibat se asoció con reducciones más marcadas del prurito, con cambios de −1,43 (DE 0,80) a semanas 9–12 y −2,24 (DE 0,51) a semanas 21–24, evidenciando un efecto clínicamente relevante. En el análisis de respondedores, el 50% (5/10) alcanzó una reducción ≥1,5 puntos y el 70% (7/10) ≥1 punto a semanas 9–12; a semanas 21–24, el 100% (5/5) de los evaluados alcanzó una reducción ≥1,5 puntos.

En cuanto a los ácidos biliares séricos, en pacientes previamente tratados con odevixibat se observaron reducciones adicionales, con cambios medios de −17,4 µmol/L (DE 90,6) a semana 12 y −70,9 µmol/L (DE 121,0) a semana 24. En pacientes previamente expuestos a placebo, la reducción fue más pronunciada y temprana, con cambios de −111,2 µmol/L (DE 76,6) a semana 4 y −120,5 µmol/L (DE 105,3) a semana 24, lo que confirma un efecto consistente sobre este marcador bioquímico.

Las mejorías en prurito fueron concordantes con cambios en parámetros de sueño. En pacientes previamente tratados se documentaron reducciones en el porcentaje de días con dificultad para conciliar el sueño de −5,69% a semanas 9–12 y −30,26% a semanas 21–24, y en la necesidad de consuelo de −4,99% y −14,19%, respectivamente. En pacientes naïve, las mejorías en el sueño fueron tempranas y sostenidas, en paralelo con la reducción del prurito.

En seguridad, la incidencia global de eventos adversos emergentes del tratamiento fue del 59,2% (29/49 pacientes), en su mayoría de intensidad leve a moderada (grados 1–2). Los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea (16,3%), nasofaringitis (12,2%), pirexia (6,1%) y, en menor proporción (4,1% cada uno), bronquitis, infección por COVID-19, infecciones respiratorias, dolor abdominal e incremento del INR. Los eventos adversos serios ocurrieron en el 4,1% (2/49), ninguno relacionado con el tratamiento. Los eventos adversos relacionados con el fármaco se reportaron en el 14,3% de los pacientes.

No se reportaron muertes ni casos de descompensación hepática, hipertensión portal, ascitis o progresión a cirrosis. Tampoco se documentaron procedimientos de derivación biliar ni trasplante hepático durante el periodo evaluado. No se registraron suspensiones definitivas del tratamiento por eventos adversos y la interrupción temporal fue poco frecuente (8,2%), con reinicio posterior en la mayoría de los casos. La diarrea clínicamente significativa se presentó en un número reducido de pacientes, algunos con relación al tratamiento, y fue manejable.

En cuanto a la seguridad hepática, los eventos hepáticos fueron poco frecuentes (4,1%) y no se identificaron casos compatibles con daño hepático inducido por el medicamento según los criterios de Hy's law. En conjunto, estos hallazgos respaldan un perfil de seguridad manejable, sin señales claras de toxicidad hepática clínicamente relevante en el periodo evaluado.

La Sala encuentra que revisada la información preclínica y clínica allegada para la indicación en pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), la Sala considera que los estudios, en particular el ensayo fase 3 A4250-005 (PEDFIC 1) y su extensión A4250-008 (PEDFIC 2), demuestran un efecto clínico favorable de odevixibat frente a placebo durante el periodo controlado de 24 semanas, con mantenimiento del efecto en estudios abiertos de seguimiento hasta aproximadamente 72 semanas o más de exposición acumulada. Este beneficio se evidencia principalmente en la reducción del prurito y de las concentraciones de ácidos biliares séricos, con consistencia en distintos análisis y subgrupos.

Adicionalmente, se observa una tendencia a mejoría en desenlaces secundarios como parámetros de sueño, crecimiento y calidad de vida. En cuanto a seguridad, el perfil observado es manejable, sin señales claras de hepatotoxicidad inducida por el medicamento, ni incremento de eventos graves frente a placebo. Sin embargo, la

base de datos es limitada en tamaño muestral y duración, lo que introduce incertidumbre sobre eventos adversos poco frecuentes y efectos a largo plazo.

La Sala resalta que, pese a la extensión del seguimiento, persiste incertidumbre sobre el impacto del tratamiento en desenlaces clínicamente relevantes, tales como progresión a descompensación hepática, necesidad de derivación biliar, trasplante hepático o mortalidad, así como en la evolución natural de la enfermedad más allá de dos años.

Con respecto al síndrome de Alagille (ALGS), la evidencia proveniente de los estudios fase 3 A4250-012 (ASSERT) y su extensión A4250-015 (ASSERT-EXT) muestra resultados con mejoría significativa del prurito y reducción de ácidos biliares, así como efectos favorables en parámetros de sueño y calidad de vida. El perfil de seguridad es igualmente manejable. No obstante, se mantienen las mismas limitaciones en cuanto a tamaño muestral, duración del seguimiento y ausencia de desenlaces clínicos mayores.

En este contexto, la Sala considera que el beneficio demostrado es predominantemente sintomático, centrado en el control del prurito colestásico, con soporte adicional en marcadores bioquímicos, pero sin evidencia concluyente de modificación del curso de la enfermedad.

Por lo anterior, con respecto a la indicación *"está indicado para el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresivo (PFIC, por sus siglas en inglés)"*, la Sala recomienda requerir al solicitante para que aporte información clínica adicional que contribuya a disminuir la incertidumbre en relación con desenlaces como progresión a descompensación hepática, necesidad de derivación biliar o trasplante hepático o mortalidad, efecto en calidad de vida, crecimiento y desarrollo, dado que se trata de un medicamento dirigido especialmente a población pediátrica.

Para la Sala no es claro en cuáles pacientes y en qué magnitud la disminución del prurito puede mejorar la calidad de vida; no parece que se haya determinado cuál es la mínima diferencia clínicamente impórtate en la reducción del prurito, teniendo en cuenta la dificultad de medirlo de manera objetiva, lo que dificulta el establecimiento del balance beneficio-riesgo favorable cuando la variable de desenlace clínico principal es la disminución del prurito.

Adicionalmente, la Sala considera que, debido a la alta heterogeneidad biológica de la PFIC, allegar evidencia específica en: PFIC tipo 1 vs tipo 2, Mutaciones ABCB11 (funcionales vs no funcionales), Grados de severidad y Edad (<2 años vs mayores).
Con respecto a la indicación *"está indicado para el tratamiento del prurito colestásico en el síndrome de Alagille (ALGS, por sus siglas en inglés)",* la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica adicional que permita disminuir la incertidumbre en relación con los efectos del medicamento a largo plazo

en desenlaces tales como crecimiento y desarrollo pediátrico, calidad de vida, absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), efectos hepáticos y eventos adversos gastrointestinales crónicos.

Para la Sala no es claro en cuáles pacientes y en qué magnitud la disminución del prurito puede mejorar la calidad de vida; no parece que se haya determinado cuál es la mínima diferencia clínicamente impórtate en la reducción del prurito, teniendo en cuenta la dificultad de medirlo de manera objetiva, lo que dificulta el establecimiento del balance beneficio-riesgo favorable cuando la variable de desenlace clínico principal es la disminución del prurito.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado completar y actualizar la información farmacológica del producto de la referencia.

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

3.1.1.3 BYLVAY® ODEVIXIBAT 400MCG CÁPSULA DE GELATINA DURA

Expediente : 20294158
Radicado : 20241287618
Fecha : 07/11/2024
Interesado : IPSEN PHARMA

Composición:
Cada cápsula dura contiene odevixibat sesquihidrato equivalente a 400 microgramos de odevixibat.

Forma farmacéutica: Cápsula dura.
Cápsula tamaño 3 (15,9 mm × 5,82 mm) con tapón naranja opaco y cuerpo blanco opaco; impreso “A400” con tinta negra.

Indicaciones:
Bylvay® está indicado para el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC, por sus siglas en inglés).

Bylvay® está indicado para el tratamiento del prurito colestásico en el síndrome de Alagille (ALGS, por sus siglas en inglés).

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión Septiembre 2024 allegado mediante radicado 20241287618.
- Información para Prescribir versión CCDS V 5 Revisión Local Septiembre 2024 allegado mediante radicado 20241287618
- Solicitud inclusión en listado de medicamentos Vitales No Disponibles.

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicado 20241287618, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de la información farmacológica para el producto odevixibat sesquihidrato 400 microgramos de odexibat cápsula dura. Asimismo, declaración de nueva entidad química con protección de datos, aprobación del inserto versión septiembre 2024 y la información para prescribir versión CCDS V 5 Revisión Local septiembre 2024 allegados mediante Radicado 20241287618, en las indicaciones: *Bylvay® está indicado para el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresivo (PFIC, por sus siglas en inglés)* y *Bylvay® está indicado para el tratamiento del prurito colestásico en el síndrome de Alagille (ALGS, por sus siglas en inglés)*.

Como soporte el interesado allega:

El desarrollo preclínico de odevixibat incluyó estudios de farmacología, farmacocinética y un programa completo de toxicología, con evaluación de dosis única y repetida, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva y del desarrollo en especies roedoras y no roedoras.

En toxicología general, odevixibat fue en términos globales bien tolerado. Los principales hallazgos estuvieron relacionados con el tracto gastrointestinal, con signos como diarrea, heces blandas, vómito o disminución del consumo de alimento y del peso, en línea con su efecto farmacológico. No se identificaron señales de toxicidad sobre el sistema nervioso central, respiratorio, cardiovascular, renal o fototoxicidad en los estudios de toxicología en dosis únicas o repetidas. Tampoco se evidenció potencial genotóxico ni carcinogénico.

En toxicidad reproductiva y del desarrollo, los estudios en rata no mostraron efectos adversos sobre fertilidad, desarrollo embriofetal ni desarrollo posnatal, estableciéndose NOAEL de 1000 mg/kg/día para fertilidad y desarrollo embriofetal, 1000 mg/kg/día para desarrollo pre y posnatal, y 100 mg/kg/día en animales juveniles. En conejo se observó mayor sensibilidad, con hallazgos de toxicidad materna y anomalías cardiovasculares fetales.

En cuando a la información clínica allega:

1. El programa de desarrollo clínico incluyó 11 estudios de fase I, que permitieron una caracterización integral del perfil clínico, farmacocinético, farmacodinámico y de interacciones del medicamento en voluntarios sanos. Estos comprendieron estudios de dosis única y múltiple ascendente en humanos, un estudio en varones japoneses sanos, evaluaciones del efecto de los alimentos y de la administración sobre compota de manzana, así como estudios de interacción farmacológica con midazolam, itraconazol y anticonceptivos orales combinados.

Adicionalmente, se realizó el estudio A4250-003, de fase 2, abierto, de escalamiento de dosis, con duración de 4 semanas, en el que se incluyeron 20 pacientes pediátricos con enfermedad hepática colestásica (10 con PFIC, 6 con síndrome de Alagille, 3 con atresia biliar y 1 con colestasis intrahepática), con 4 pacientes reingresando a un segundo grupo de dosis. Se evaluaron cinco cohortes con dosis orales entre 0,01 y 0,2 mg/kg/día (10 a 200 µg/kg/día). El tratamiento con odevixibat se asoció con reducción de los niveles séricos de ácidos biliares en todos los grupos de dosis, así como mejoría en los puntajes de prurito reportados por los pacientes, con mayor efecto en las dosis más altas (0,1 y 0,2 mg/kg/día). Los niveles de transaminasas, particularmente ALT, mostraron variabilidad entre cohortes y a lo largo del tiempo, sin un patrón consistente.

2.Para el tratamiento de PFIC se realizaron los siguientes estudios de fase 3:

2.1 El estudio NCT03566238 (A4250-005, denominado PEDFIC 1), fue un ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de odevixibat en niños con colestasis intrahepática familiar progresiva tipos 1 y 2. Dentro de los criterios de inclusión se incluyeron pacientes de edad ≥6 meses y ≤18 años, y peso corporal >5 kg, con diagnóstico genéticamente confirmado de PFIC1 o PFIC2 (Variantes patogénicas bialélicas en los genes *ATP8B1* o *ABCB11*), presentar concentraciones de ácidos biliares séricos ≥100 µmol/L y debían tener antecedente de prurito significativo y una puntuación promedio observada de rascado ≥2 en la escala ObsRO durante las dos semanas previas.

Se aleatorizaron 62 pacientes, todos tratados según el grupo asignado: 20 recibieron placebo, 23 odevixibat 40 µg/kg/día y 19 odevixibat 120 µg/kg/día. El medicamento de prueba se administró por vía oral, una vez al día, durante 24 semanas. La mediana de edad fue 3,2 años, con rango entre 6 meses y 15,9 años; 45 (73%) tenía PFIC2 y 17 (27%) PFIC1. La mayoría ya recibía manejo concomitante, principalmente ácido ursodesoxicólico y/o rifampicina.

Los desenlaces primarios de eficacia fueron definidos según la región. En Europa y el resto del mundo, se evaluó la proporción de pacientes que lograron una reducción ≥70% en los ácidos biliares séricos desde el basal o alcanzaron niveles ≤70 µmol/L al final del tratamiento. En Estados Unidos, el desenlace primario, fue la proporción de evaluaciones positivas de prurito durante 24 semanas, definida como un puntaje de

rascado ≤1 o una disminución de al menos 1 punto desde el basal en la escala ObsRO, considerando tanto las mediciones de mañana como de noche.

La eficacia del tratamiento se evaluó principalmente mediante mediciones seriadas de las concentraciones de ácidos biliares séricos y la valoración del rascado (Albireo ObsRO) y del prurito (Albireo PRO), realizadas dos veces al día: en la mañana (puntaje AM, que evalúa el prurito/rascado nocturno) y al momento de acostarse (puntaje PM, que evalúa el prurito/rascado diurno), según el registro del paciente y/o su cuidador en el diario electrónico (eDiary).

Para Europa y resto del mundo, el primer desenlace primario fue la proporción de pacientes con reducción de al menos 70% en ácidos biliares séricos o con valores ≤70 µmol/L al final del tratamiento. En el grupo de odevixibat la reducción fue de 43,5% (10/23) (IC 95%: 23,19 - 65,51) en la dosis de 40 µg/kg/día y 21,1% (4/19) (IC 95%: 6,05 - 45,57) en la dosis de 120 µg/kg/día, frente a 0% con placebo. Las comparaciones frente a placebo fueron estadísticamente significativas: p = 0,0015 para el grupo global, p ajustado = 0,0015 para 40 µg/kg/día y p ajustado = 0,0174 para 120 µg/kg/día.

Para Estados Unidos, el desenlace primario fue la proporción de evaluaciones positivas de prurito durante 24 semanas, con base en la escala Albireo ObsRO. La proporción de pacientes con descenso clínicamente significativo de prurito a la semana 24 fue de 52,2% (n=23; IC95: 30,59-73,18; p=0,0028) con 40 µg/kg/día y 31,6% (n=19; IC 95%: 12,58-56,55; p=0,0163) para 120 µg/kg/día. Para placebo el descenso fue de 10,5% (n=19; IC 95%: 1,30-33,14)

Como desenlaces secundarios, el estudio mostró mejoría importante y rápida en los niveles absolutos de ácidos biliares. A la semana 12, el cambio medio desde el basal fue de −113,7 µmol/L con 40 µg/kg/día y −106,4 µmol/L con 120 µg/kg/día, frente a un aumento de 7,4 µmol/L con placebo. A la semana 24, los cambios medios fueron de −141,5 µmol/L y −83,7 µmol/L, respectivamente, frente a un aumento de 13,1 µmol/L con placebo. En el extracto aportado no se incluyen intervalos de confianza ni valores de p para estas diferencias de cambio medio, de modo que deben presentarse como hallazgos descriptivos, no como estimaciones completas de efecto.

La proporción media de evaluaciones positivas de prurito nocturno fue 55,7% y 48,9% con 40 y 120 µg/kg/día, respectivamente, frente a 28,2% con placebo. Para prurito diurno, las proporciones fueron 60,9% y 46,5% frente a 29,3%, respectivamente. Además, usando un umbral clínicamente significativo de reducción ≥1 punto en la escala ObsRO, la proporción de respondedores a la semana 12 fue 52,2% con 40 µg/kg/día, 42,1% con 120 µg/kg/día y 10,0% con placebo; a la semana 24 fue 52,2%, 31,6% y 10,5%, respectivamente. Ningún paciente fue sometido a derivación biliar ni a trasplante hepático durante las 24 semanas del estudio. Se observaron además señales favorables en sueño, crecimiento y función hepática. En ALT, el cambio medio a la semana 24 fue −27,9 U/L con 40 µg/kg/día y −25,3 U/L con 120 µg/kg/día,

frente a +3,7 U/L con placebo. También se reportaron reducciones en aspartato aminotransferasa, bilirrubina total y puntajes PELD/MELD, lo que sugiere mejoría en salud hepática. En calidad de vida, tanto *Global Impression of Change como Pediatric Quality of Life Questionnaire* mostraron mejorías hacia la semana 24 consistentes con la reducción del prurito y la mejoría del sueño, aunque el resumen no aporta cifras comparativas detalladas ni p para todos esos desenlaces.

En seguridad, odevixibat fue globalmente bien tolerado durante 24 semanas y el perfil fue similar entre ambas dosis. No hubo muertes. Los eventos adversos emergentes del tratamiento ocurrieron en 83% de los pacientes con 40 µg/kg/día, 84% con 120 µg/kg/día y 85% con placebo. Los eventos adversos emergentes más frecuentes entre los pacientes tratados con odevixibat fueron diarrea en 31% frente a 5% con placebo, pirexia en 29% frente a 25%, infección respiratoria alta en 19% frente a 15%, vómito en 17% frente a 0%, y aumento de alanina aminotransferasa en 14% frente a 5%; además, el aumento de bilirrubina total ocurrió en 12% frente a 10%. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados y no relacionados con el medicamento. Los eventos adversos emergentes relacionados con el tratamiento ocurrieron en 33% de los pacientes con odevixibat frente a 15% con placebo, principalmente por aumento de ALT y bilirrubina, cada uno alrededor de 10% con odevixibat frente a 5% con placebo. Los eventos adversos serios ocurrieron en 7% de los pacientes tratados con odevixibat y en 25% de los tratados con placebo, y ninguno se consideró relacionado con el fármaco. Solo un paciente del grupo 120 µg/kg/día suspendió el tratamiento por episodios leves a moderados de diarrea.

En los eventos de especial interés, no hubo nuevos casos de deficiencia de vitaminas liposolubles refractaria a suplementación clínicamente recomendada. La diarrea clínicamente significativa se presentó en un paciente de cada grupo. En cuanto a seguridad hepática, 24 pacientes con 34 eventos fueron revisados por la junta independiente de monitoreo de datos y seguridad por sospecha de daño hepático inducido por medicamentos. Esto incluyó 39% de los pacientes del grupo de 40 µg/kg/día, 47% de los del grupo de 120 µg/kg/día y 30% de los del grupo placebo. Todos los eventos fueron adjudicados como relacionados con la enfermedad de base u otras causas, y ninguno fue atribuido al medicamento. Tampoco hubo descompensación hepática ni eventos en la consulta estandarizada de MedDRA para trastornos hepáticos severos relacionados con fármacos.

2.2 El estudio NCT04674761 (A4250-008, denominado PEDFIC 2), fue un estudio fase 3, multicéntrico, de extensión abierta, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de odevixibat en pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva, principalmente PFIC tipos 1 y 2, aunque en la cohorte 2 también se incluyeron otros tipos de PFIC y dos pacientes con colestasis intrahepática recurrente benigna, BRIC. Los criterios de inclusión incluyeron pacientes, para la cohorte 1, haber completado el estudio A4250-005 o haber salido tempranamente tras al menos 12 semanas por síntomas intolerables, y para la cohorte 2, tener diagnóstico

genéticamente confirmado de PFIC, peso corporal de al menos 5 kg, ácidos biliares séricos elevados, definidos como un promedio ≥100 µmol/L en dos muestras separadas por al menos 7 días, además de antecedente de prurito significativo y una puntuación promedio de rascado ≥2 en la escala de observación del cuidador, ObsRO.

En total, 114 pacientes recibieron al menos una dosis de odevixibat hasta el corte del 31 de julio de 2022. De ellos, 56 pertenecían a la cohorte 1 y 58 a la cohorte 2, aunque para la mayoría de los análisis de eficacia y seguridad se describen 112 pacientes con PFIC, excluyendo los 2 con BRIC. Dentro de la cohorte 1 había 21 pacientes previamente tratados con 40 µg/kg/día en el estudio A4250-005, 16 previamente tratados con 120 µg/kg/día y 19 que habían recibido placebo. En conjunto, 37 pacientes habían estado previamente expuestos a odevixibat en A4250-005 y 77 eran naïve al tratamiento al ingresar a esta extensión. El fármaco se administró por vía oral una vez al día. El esquema habitual fue 120 µg/kg/día, pero desde la enmienda 6 los pacientes que ingresaban a la cohorte 2 iniciaban con 40 µg/kg/día, con posibilidad de escalar a 120 µg/kg/día después de 12 semanas si no había mejoría del prurito, y con opción de reducir nuevamente la dosis si no toleraban la dosis alta. El periodo principal de tratamiento fue de 72 semanas, seguido de una fase opcional de extensión; el informe señala que algunos pacientes acumulaban hasta 96 semanas considerando las 24 semanas previas de A4250-005 y, en casos individuales, hasta 189 semanas si se incluía la extensión abierta adicional.

En cuanto a eficacia, este estudio no tuvo comparador concurrente y los análisis fueron principalmente descriptivos. Para Europa y resto del mundo, el primer desenlace primario fue el cambio en ácidos biliares séricos. En la semana 22 a 24, los pacientes que venían de 40 µg/kg/día en A4250-005 mostraron una reducción media de −10,57 µmol/L con error estándar de 12,953, y los que venían de 120 µg/kg/día una reducción media de −21,36 µmol/L con error estándar de 11,060. Los pacientes que habían recibido placebo en A4250-005 y luego iniciaron odevixibat 120 µg/kg/día presentaron una reducción media de −106,47 µmol/L con error estándar de 40,659, mientras que en la cohorte 2 la reducción media fue de −66,01 µmol/L con error estándar de 18,757. Hacia la semana 70 a 72, los cambios medios desde el basal del A4250-008 fueron de 17,16 µmol/L con error estándar de 12,840 para los que venían de 40 µg/kg/día, de −9,50 µmol/L con error estándar de 28,733 para los que venían de 120 µg/kg/día, de −91,60 µmol/L con error estándar de 47,388 para los que habían recibido placebo en A4250-005 y de −64,71 µmol/L con error estándar de 29,246 para la cohorte 2.

Para Estados Unidos, el desenlace sobre la proporción de evaluaciones positivas de prurito a nivel del paciente con base en la escala ObsRO. En la cohorte 1, los pacientes que ya habían recibido odevixibat en A4250-005 entraron con menor gravedad basal y aun así mostraron mejoría adicional. Después de 24 semanas de tratamiento en A4250-008, la proporción media de evaluaciones positivas fue 31% en

este grupo previamente expuesto. Después de 72 semanas, la proporción media de evaluaciones positivas fue 39% entre quienes venían previamente tratados con odevixibat, siendo 47% en los que habían recibido 40 µg/kg/día y 29% en los que habían recibido 120 µg/kg/día en A4250-005. Entre quienes habían recibido placebo en el estudio previo, la proporción de evaluaciones positivas durante 72 semanas fue 55%, y en la cohorte 2 fue 80%. El protocolo dice que para este desenlace se presentaría la proporción con su intervalo de confianza al 95%, pero esos intervalos no aparecen en el fragmento que usted suministró.

El estudio documentó resultados favorables en otros dominios consistentes con la reducción del prurito y de los ácidos biliares. Se reportó que el tratamiento mejoró sueño, parámetros bioquímicos hepáticos y calidad de vida. Los resultados de calidad de vida, Global Impression of Change y Global Impression of Symptoms, mostraron mejoría a lo largo del tiempo en la cohorte 1 y en la cohorte 2, tanto para rascado como para sueño. También se observaron reducciones en autotaxina y mejoría de las puntuaciones PELD/MELD. Catorce pacientes fueron sometidos a intervención quirúrgica durante el seguimiento, incluidos 3 procedimientos de derivación biliar y 11 trasplantes hepáticos; cinco de estos procedimientos ocurrieron después de completar las 72 semanas de tratamiento.

En seguridad, 23 presentaron eventos adversos serios emergentes del tratamiento, lo que corresponde a 21%; solo uno, un caso de gastroenteritis, fue considerado relacionado con el tratamiento por el investigador al momento del corte, y después del corte se informó un evento serio adicional de diarrea considerado posiblemente relacionado. Los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes fueron pirexia en 29%, tos en 21%, infección respiratoria alta en 19%, aumento de bilirrubina en sangre en 19% y diarrea. La mayoría de los eventos fueron leves a moderados y no limitantes por dosis. Los eventos adversos de intensidad severa ocurrieron en 13 pacientes, es decir 12%. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento se reportaron en 40 de 112 pacientes, equivalente a 36%, con mayor frecuencia en quienes venían expuestos desde A4250-005.

Respecto a eventos de especial interés, 14 pacientes, equivalentes a 13%, presentaron deficiencia nueva o empeoramiento de vitaminas liposolubles refractaria a la suplementación recomendada. No hubo pacientes que cumplieran criterio de diarrea clínicamente significativa según la definición estricta del estudio, es decir diarrea de 21 días o más sin otra causa, diarrea severa o seria, o diarrea con deshidratación que requiriera rehidratación terapéutica. En seguridad hepática, cinco pacientes, 5%, desarrollaron eventos severos dentro de la consulta estandarizada de MedDRA para trastornos hepáticos relacionados con fármacos, severos, pero globalmente los datos revisados por la junta independiente de seguridad no sugirieron una señal nueva clara distinta de la propia enfermedad. En total, 55 pacientes fueron revisados y adjudicados por el comité de seguridad por sospecha

de daño hepático inducido por medicamentos u otros eventos hepáticos protocolizados.

En cuanto a discontinuación y exposición, de los 114 pacientes incluidos, 63 completaron las 72 semanas, 25 continuaban en el periodo principal y 26 habían suspendido antes de la semana 72. Las causas de retiro fueron retiro de consentimiento en 9 pacientes, eventos adversos en 7, otras razones en varios casos, incluyendo resultados insatisfactorios sobre el prurito en 4 y trasplante hepático electivo en 4, y decisión médica en 1. Entre quienes completaron las 72 semanas, 59 pasaron al periodo opcional de extensión. Esto, dicho sin maquillaje, muestra que el tratamiento fue sostenible para muchos pacientes, pero no para todos.

3. Para el tratamiento del ALGS, se realizaron un estudio de fase 3 (Assert-A4250-012) finalizado en 2022, otro de extensión (Assert-Ext A4250-015), se encuentra en curso, en pacientes que completaron el estudio anterior y un tercer estudio de fase 2 en pacientes pediátricos con colestasis y prurito con resultados finales de 2017.

3.1 El estudio A4250-012, denominado A Phase 3 Double blind, Randomized, Placebo controlled Study of the Safety and Efficacy of Odevixibat in Patients with Alagille Syndrome, conocido como ASSERT, fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de odevixibat en pacientes con síndrome de Alagille. Los dos criterios de inclusión más relevantes fueron contar con diagnóstico genéticamente confirmado de síndrome de Alagille y presentar prurito significativo, definido como una puntuación promedio observada por el cuidador de al menos 2 en la escala ObsRO durante los 14 días previos a la aleatorización, además de niveles de ácidos biliares séricos por encima del límite superior de la normalidad en ambas visitas de tamización.

Se aleatorizaron 52 pacientes, de los cuales 35 recibieron odevixibat y 17 placebo; todos recibieron el tratamiento asignado y completaron las 24 semanas del periodo doble ciego. La mediana de edad fue de 5,45 años, con un rango entre 0,5 y 15,5 años. El medicamento de prueba fue odevixibat administrado por vía oral, una vez al día, a dosis de 120 µg/kg/día, con posibilidad de reducción a 40 µg/kg/día para manejo de eventos adversos. El grupo control recibió placebo equivalente, también por vía oral una vez al día. Tras completar el estudio, los pacientes podían ingresar a la extensión abierta A4250-015 por 72 semanas, donde todos recibían odevixibat 120 µg/kg/día.

El desenlace primario fue el cambio en la severidad del rascado desde el basal hasta el mes 6, medido con la escala ObsRO combinando registros de mañana y noche. El cambio promedio ajustado por mínimos cuadrados fue de −1,69 en el grupo odevixibat frente a −0,80 en placebo, con una diferencia ajustada entre grupos de −0,88, (IC 95%: −1,44 y −0,33), y valor de p unilateral de 0,0012, a favor de odevixibat. El desenlace secundario determinado por el cambio en los niveles de ácidos biliares séricos desde el basal hasta el promedio de las semanas 20 y 24, en el grupo

odevixibat hubo una reducción de −90,35 µmol/L, mientras que en placebo hubo un aumento de 22,39 µmol/L; la diferencia ajustada entre grupos fue de −112,74 µmol/L, (IC 95%: −178,78 y −46,69,) equivalente a −46,05 µg/mL con IC 95% entre −73,03 y −19,07, y p unilateral de 0,0006. Como tercer resultado clínicamente muy relevante, la proporción de respondedores en prurito, definida como una disminución de al menos 1,5 puntos en la escala ObsRO, fue de 60,0% con odevixibat frente a 5,9% con placebo en la semana 12, con p unilateral de 0,0001, y de 54,3% frente a 17,6% en la semana 24, con p unilateral de 0,0071.

Además de esos desenlaces, el fármaco mostró mejoría en prurito nocturno y diurno. Para prurito nocturno, la reducción ajustada fue de −1,71 con odevixibat frente a −0,82 con placebo, con p unilateral de 0,0013. Para prurito diurno, fue de −1,66 frente a −0,80, con p unilateral de 0,0016. También hubo mejoría en parámetros de sueño observados por cuidadores, con diferencias estadísticamente significativas a favor de odevixibat para porcentaje de días con ayuda para conciliar el sueño, necesidad de consuelo, dormir con el cuidador y cansancio diurno, con valores de p unilaterales iguales o menores a 0,0062. En la impresión global de cambio, a la semana 24 la proporción de pacientes con mejoría en rascado fue 87,5% con odevixibat frente a 35,3% con placebo, con p de 0,0003, y en sueño 78,1% frente a 29,4%, con p de 0,0008. También se observó una reducción del colesterol sérico a la semana 24, con cambio promedio de −0,91 mmol/L en el grupo activo frente a +0,67 mmol/L en placebo, con p unilateral de 0,0444. La calidad de vida medida con Pediatric Quality of Life Questionnaire mejoró en ambos grupos y los resultados fueron similares, por lo que no se evidenció una diferencia clara entre odevixibat y placebo en este desenlace. Tampoco hubo cambios importantes en talla, peso o índice de masa corporal durante las 24 semanas, lo cual probablemente es esperable por la corta duración del seguimiento.

En seguridad, odevixibat fue en general bien tolerado durante las 24 semanas. La incidencia global de eventos adversos emergentes del tratamiento fue similar entre grupos, 74,3% con odevixibat y 70,6% con placebo. Los cinco eventos adversos emergentes más frecuentes en el grupo odevixibat fueron diarrea en 28,6%, pirexia en 22,9%, infección por COVID-19 en 14,3%, dolor abdominal en 11,4% y, dentro de los eventos hepáticos o de laboratorio más relevantes, aumentos del INR o alteraciones hepáticas en frecuencias menores, similares a placebo. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron en 22,9% con odevixibat frente a 17,6% con placebo, principalmente diarrea, 11,4% frente a 5,9%. Los eventos adversos serios se presentaron en 14,3% de los pacientes con odevixibat y en 11,8% con placebo. Solo un evento adverso serio en el grupo odevixibat fue considerado relacionado con el tratamiento: hematemesis con aumento del índice internacional normalizado, que resolvió con fitomenadiona. No hubo muertes y ningún paciente suspendió el tratamiento por eventos adversos.

La diarrea clínicamente significativa ocurrió en 17,1% con odevixibat y 5,9% con placebo, pero todos los eventos fueron grado 1, no serios, uno solo requirió rehidratación oral y ninguno obligó a interrumpir el medicamento. Las deficiencias de vitaminas liposolubles se reportaron en 8,6% con odevixibat y 17,1% con placebo; los casos refractarios a suplementación fueron dos, uno por grupo, ambos de deficiencia de vitamina D grado 1 y no relacionados con el tratamiento. No hubo casos de descompensación hepática, ascitis ni empeoramiento de hipertensión portal. Los eventos hepáticos relacionados con el hígado fueron similares entre grupos, 11,4% con odevixibat y 11,8% con placebo. Dos pacientes del grupo activo fueron evaluados por posible daño hepático inducido por medicamentos, pero tras adjudicación se concluyó que los hallazgos eran atribuibles a la enfermedad de base y no a odevixibat. Aunque hubo incrementos promedio de transaminasas en el grupo activo, estos no configuraron un patrón sugestivo de daño hepático inducido por el fármaco. Tampoco se identificaron cambios clínicamente relevantes en hematología, química sanguínea, uroanálisis o signos vitales.

3.2 El estudio de extensión abierto ASSERT-EXT (A4250-015), diseñado para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de odevixibat (A4250) en pacientes con síndrome de Alagille, tuvo como objetivo primario demostrar un efecto sostenido sobre el prurito en pacientes que habían completado el estudio A4250-012 (ASSERT). Al momento del corte de datos interinos planificado (9 de septiembre de 2022), un total de 50 pacientes continuaron desde el estudio A4250-012 y 49 habían recibido tratamiento con odevixibat en el estudio A4250-015. Odevixibat se administró por vía oral una vez al día a una dosis de 120 µg/kg/día, con posibilidad de reducción a 40 µg/kg/día para el manejo de eventos adversos.

Al corte de datos, la severidad del prurito evaluada mediante la escala ObsRO (Observer-Reported Outcome) mostró que, en pacientes previamente tratados con odevixibat, quienes ya ingresaban con mejoría basal, se mantuvo el efecto con cambios medios desde el basal de −0,35 (DE 0,47) a semanas 9–12 y −0,45 (DE 0,68) a semanas 21–24. En contraste, en pacientes previamente tratados con placebo, el inicio de odevixibat se asoció con reducciones más marcadas del prurito, con cambios de −1,43 (DE 0,80) a semanas 9–12 y −2,24 (DE 0,51) a semanas 21–24, evidenciando un efecto clínicamente relevante. En el análisis de respondedores, el 50% (5/10) alcanzó una reducción ≥1,5 puntos y el 70% (7/10) ≥1 punto a semanas 9–12; a semanas 21–24, el 100% (5/5) de los evaluados alcanzó una reducción ≥1,5 puntos.

En cuanto a los ácidos biliares séricos, en pacientes previamente tratados con odevixibat se observaron reducciones adicionales, con cambios medios de −17,4 µmol/L (DE 90,6) a semana 12 y −70,9 µmol/L (DE 121,0) a semana 24. En pacientes previamente expuestos a placebo, la reducción fue más pronunciada y temprana, con cambios de −111,2 µmol/L (DE 76,6) a semana 4 y −120,5 µmol/L (DE 105,3) a semana 24, lo que confirma un efecto consistente sobre este marcador bioquímico.

Las mejorías en prurito fueron concordantes con cambios en parámetros de sueño. En pacientes previamente tratados se documentaron reducciones en el porcentaje de días con dificultad para conciliar el sueño de −5,69% a semanas 9–12 y −30,26% a semanas 21–24, y en la necesidad de consuelo de −4,99% y −14,19%, respectivamente. En pacientes naïve, las mejorías en el sueño fueron tempranas y sostenidas, en paralelo con la reducción del prurito.

En seguridad, la incidencia global de eventos adversos emergentes del tratamiento fue del 59,2% (29/49 pacientes), en su mayoría de intensidad leve a moderada (grados 1–2). Los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea (16,3%), nasofaringitis (12,2%), pirexia (6,1%) y, en menor proporción (4,1% cada uno), bronquitis, infección por COVID-19, infecciones respiratorias, dolor abdominal e incremento del INR. Los eventos adversos serios ocurrieron en el 4,1% (2/49), ninguno relacionado con el tratamiento. Los eventos adversos relacionados con el fármaco se reportaron en el 14,3% de los pacientes.

No se reportaron muertes ni casos de descompensación hepática, hipertensión portal, ascitis o progresión a cirrosis. Tampoco se documentaron procedimientos de derivación biliar ni trasplante hepático durante el periodo evaluado. No se registraron suspensiones definitivas del tratamiento por eventos adversos y la interrupción temporal fue poco frecuente (8,2%), con reinicio posterior en la mayoría de los casos. La diarrea clínicamente significativa se presentó en un número reducido de pacientes, algunos con relación al tratamiento, y fue manejable.

En cuanto a la seguridad hepática, los eventos hepáticos fueron poco frecuentes (4,1%) y no se identificaron casos compatibles con daño hepático inducido por el medicamento según los criterios de Hy's law. En conjunto, estos hallazgos respaldan un perfil de seguridad manejable, sin señales claras de toxicidad hepática clínicamente relevante en el periodo evaluado.

La Sala encuentra que revisada la información preclínica y clínica allegada para la indicación en pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), la Sala considera que los estudios, en particular el ensayo fase 3 A4250-005 (PEDFIC 1) y su extensión A4250-008 (PEDFIC 2), demuestran un efecto clínico favorable de odevixibat frente a placebo durante el periodo controlado de 24 semanas, con mantenimiento del efecto en estudios abiertos de seguimiento hasta aproximadamente 72 semanas o más de exposición acumulada. Este beneficio se evidencia principalmente en la reducción del prurito y de las concentraciones de ácidos biliares séricos, con consistencia en distintos análisis y subgrupos.

Adicionalmente, se observa una tendencia a mejoría en desenlaces secundarios como parámetros de sueño, crecimiento y calidad de vida. En cuanto a seguridad, el perfil observado es manejable, sin señales claras de hepatotoxicidad inducida por el medicamento, ni incremento de eventos graves frente a placebo. Sin embargo, la

base de datos es limitada en tamaño muestral y duración, lo que introduce incertidumbre sobre eventos adversos poco frecuentes y efectos a largo plazo.

La Sala resalta que, pese a la extensión del seguimiento, persiste incertidumbre sobre el impacto del tratamiento en desenlaces clínicamente relevantes, tales como progresión a descompensación hepática, necesidad de derivación biliar, trasplante hepático o mortalidad, así como en la evolución natural de la enfermedad más allá de dos años.

Con respecto al síndrome de Alagille (ALGS), la evidencia proveniente de los estudios fase 3 A4250-012 (ASSERT) y su extensión A4250-015 (ASSERT-EXT) muestra resultados con mejoría significativa del prurito y reducción de ácidos biliares, así como efectos favorables en parámetros de sueño y calidad de vida. El perfil de seguridad es igualmente manejable. No obstante, se mantienen las mismas limitaciones en cuanto a tamaño muestral, duración del seguimiento y ausencia de desenlaces clínicos mayores.

En este contexto, la Sala considera que el beneficio demostrado es predominantemente sintomático, centrado en el control del prurito colestásico, con soporte adicional en marcadores bioquímicos, pero sin evidencia concluyente de modificación del curso de la enfermedad.

Por lo anterior, con respecto a la indicación *"está indicado para el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresivo (PFIC, por sus siglas en inglés)"*, la Sala recomienda requerir al solicitante para que aporte información clínica adicional que contribuya a disminuir la incertidumbre en relación con desenlaces como progresión a descompensación hepática, necesidad de derivación biliar o trasplante hepático o mortalidad, efecto en calidad de vida, crecimiento y desarrollo, dado que se trata de un medicamento dirigido especialmente a población pediátrica.

Para la Sala no es claro en cuáles pacientes y en qué magnitud la disminución del prurito puede mejorar la calidad de vida; no parece que se haya determinado cuál es la mínima diferencia clínicamente impórtate en la reducción del prurito, teniendo en cuenta la dificultad de medirlo de manera objetiva, lo que dificulta el establecimiento del balance beneficio-riesgo favorable cuando la variable de desenlace clínico principal es la disminución del prurito.

Adicionalmente, la Sala considera que, debido a la alta heterogeneidad biológica de la PFIC, allegar evidencia específica en: PFIC tipo 1 vs tipo 2, Mutaciones ABCB11 (funcionales vs no funcionales), Grados de severidad y Edad (<2 años vs mayores).
Con respecto a la indicación *"está indicado para el tratamiento del prurito colestásico en el síndrome de Alagille (ALGS, por sus siglas en inglés)",* la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica adicional que permita disminuir la incertidumbre en relación con los efectos del medicamento a largo plazo

en desenlaces tales como crecimiento y desarrollo pediátrico, calidad de vida, absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), efectos hepáticos y eventos adversos gastrointestinales crónicos.

Para la Sala no es claro en cuáles pacientes y en qué magnitud la disminución del prurito puede mejorar la calidad de vida; no parece que se haya determinado cuál es la mínima diferencia clínicamente impórtate en la reducción del prurito, teniendo en cuenta la dificultad de medirlo de manera objetiva, lo que dificulta el establecimiento del balance beneficio-riesgo favorable cuando la variable de desenlace clínico principal es la disminución del prurito.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado completar y actualizar la información farmacológica del producto de la referencia.

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

3.1.1.4 BYLVAY® ODEVIXIBAT 200MCG CÁPSULA DE GELATINA DURA

Expediente : 20297085
Radicado : 20241323726
Fecha : 12/12/2024
Interesado : IPSEN PHARMA

Composición:
Cada cápsula dura contiene odevixibat sesquihidrato equivalente a 200 microgramos de odevixibat.

Forma farmacéutica: Cápsula dura.
Cápsula tamaño 0 (21,7 mm × 7,64 mm) con tapón marfil opaco y cuerpo blanco opaco; impreso “A200” con tinta negra.

Indicaciones:
Bylvay® está indicado para el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC, por sus siglas en inglés).

Bylvay® está indicado para el tratamiento del prurito colestásico en el síndrome de Alagille (ALGS, por sus siglas en inglés).

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión Septiembre 2024 allegado mediante radicado 20241323726.
- Información para Prescribir versión CCDS V 5 Revisión Local Septiembre 2024 allegado mediante radicado 20241323726.
- Solicitud inclusión en listado de medicamentos Vitales No Disponibles.

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicado 20241323726, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de la información farmacológica para el producto odevixibat sesquihidrato 200 microgramos de odexibat cápsula dura. Asimismo, declaración de nueva entidad química con protección de datos, aprobación del inserto versión septiembre 2024 y la información para prescribir versión CCDS V 5 Revisión Local septiembre 2024 allegados mediante Radicado 20241323726, en las indicaciones: *Bylvay® está indicado para el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresivo (PFIC, por sus siglas en inglés)* y *Bylvay® está indicado para el tratamiento del prurito colestásico en el síndrome de Alagille (ALGS, por sus siglas en inglés)*.

Como soporte el interesado allega:

El desarrollo preclínico de odevixibat incluyó estudios de farmacología, farmacocinética y un programa completo de toxicología, con evaluación de dosis única y repetida, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva y del desarrollo en especies roedoras y no roedoras.

En toxicología general, odevixibat fue en términos globales bien tolerado. Los principales hallazgos estuvieron relacionados con el tracto gastrointestinal, con signos como diarrea, heces blandas, vómito o disminución del consumo de alimento y del peso, en línea con su efecto farmacológico. No se identificaron señales de toxicidad sobre el sistema nervioso central, respiratorio, cardiovascular, renal o fototoxicidad en los estudios de toxicología en dosis únicas o repetidas. Tampoco se evidenció potencial genotóxico ni carcinogénico.

En toxicidad reproductiva y del desarrollo, los estudios en rata no mostraron efectos adversos sobre fertilidad, desarrollo embriofetal ni desarrollo posnatal, estableciéndose NOAEL de 1000 mg/kg/día para fertilidad y desarrollo embriofetal, 1000 mg/kg/día para desarrollo pre y posnatal, y 100 mg/kg/día en animales juveniles. En conejo se observó mayor sensibilidad, con hallazgos de toxicidad materna y anomalías cardiovasculares fetales.

En cuando a la información clínica allega:

1. El programa de desarrollo clínico incluyó 11 estudios de fase I, que permitieron una caracterización integral del perfil clínico, farmacocinético, farmacodinámico y de interacciones del medicamento en voluntarios sanos. Estos comprendieron estudios de dosis única y múltiple ascendente en humanos, un estudio en varones japoneses sanos, evaluaciones del efecto de los alimentos y de la administración sobre compota de manzana, así como estudios de interacción farmacológica con midazolam, itraconazol y anticonceptivos orales combinados.

Adicionalmente, se realizó el estudio A4250-003, de fase 2, abierto, de escalamiento de dosis, con duración de 4 semanas, en el que se incluyeron 20 pacientes pediátricos con enfermedad hepática colestásica (10 con PFIC, 6 con síndrome de Alagille, 3 con atresia biliar y 1 con colestasis intrahepática), con 4 pacientes reingresando a un segundo grupo de dosis. Se evaluaron cinco cohortes con dosis orales entre 0,01 y 0,2 mg/kg/día (10 a 200 µg/kg/día). El tratamiento con odevixibat se asoció con reducción de los niveles séricos de ácidos biliares en todos los grupos de dosis, así como mejoría en los puntajes de prurito reportados por los pacientes, con mayor efecto en las dosis más altas (0,1 y 0,2 mg/kg/día). Los niveles de transaminasas, particularmente ALT, mostraron variabilidad entre cohortes y a lo largo del tiempo, sin un patrón consistente.

2.Para el tratamiento de PFIC se realizaron los siguientes estudios de fase 3:

2.1 El estudio NCT03566238 (A4250-005, denominado PEDFIC 1), fue un ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de odevixibat en niños con colestasis intrahepática familiar progresiva tipos 1 y 2. Dentro de los criterios de inclusión se incluyeron pacientes de edad ≥6 meses y ≤18 años, y peso corporal >5 kg, con diagnóstico genéticamente confirmado de PFIC1 o PFIC2 (Variantes patogénicas bialélicas en los genes *ATP8B1* o *ABCB11*), presentar concentraciones de ácidos biliares séricos ≥100 µmol/L y debían tener antecedente de prurito significativo y una puntuación promedio observada de rascado ≥2 en la escala ObsRO durante las dos semanas previas.

Se aleatorizaron 62 pacientes, todos tratados según el grupo asignado: 20 recibieron placebo, 23 odevixibat 40 µg/kg/día y 19 odevixibat 120 µg/kg/día. El medicamento de prueba se administró por vía oral, una vez al día, durante 24 semanas. La mediana de edad fue 3,2 años, con rango entre 6 meses y 15,9 años; 45 (73%) tenía PFIC2 y 17 (27%) PFIC1. La mayoría ya recibía manejo concomitante, principalmente ácido ursodesoxicólico y/o rifampicina.

Los desenlaces primarios de eficacia fueron definidos según la región. En Europa y el resto del mundo, se evaluó la proporción de pacientes que lograron una reducción

≥70% en los ácidos biliares séricos desde el basal o alcanzaron niveles ≤70 µmol/L al final del tratamiento. En Estados Unidos, el desenlace primario, fue la proporción de evaluaciones positivas de prurito durante 24 semanas, definida como un puntaje de rascado ≤1 o una disminución de al menos 1 punto desde el basal en la escala ObsRO, considerando tanto las mediciones de mañana como de noche.

La eficacia del tratamiento se evaluó principalmente mediante mediciones seriadas de las concentraciones de ácidos biliares séricos y la valoración del rascado (Albireo ObsRO) y del prurito (Albireo PRO), realizadas dos veces al día: en la mañana (puntaje AM, que evalúa el prurito/rascado nocturno) y al momento de acostarse (puntaje PM, que evalúa el prurito/rascado diurno), según el registro del paciente y/o su cuidador en el diario electrónico (eDiary).

Para Europa y resto del mundo, el primer desenlace primario fue la proporción de pacientes con reducción de al menos 70% en ácidos biliares séricos o con valores ≤70 µmol/L al final del tratamiento. En el grupo de odevixibat la reducción fue de 43,5% (10/23) (IC 95%: 23,19 - 65,51) en la dosis de 40 µg/kg/día y 21,1% (4/19) (IC 95%: 6,05 - 45,57) en la dosis de 120 µg/kg/día, frente a 0% con placebo. Las comparaciones frente a placebo fueron estadísticamente significativas: p = 0,0015 para el grupo global, p ajustado = 0,0015 para 40 µg/kg/día y p ajustado = 0,0174 para 120 µg/kg/día.

Para Estados Unidos, el desenlace primario fue la proporción de evaluaciones positivas de prurito durante 24 semanas, con base en la escala Albireo ObsRO. La proporción de pacientes con descenso clínicamente significativo de prurito a la semana 24 fue de 52,2% (n=23; IC95: 30,59-73,18; p=0,0028) con 40 µg/kg/día y 31,6% (n=19; IC 95%: 12,58-56,55; p=0,0163) para 120 µg/kg/día. Para placebo el descenso fue de 10,5% (n=19; IC 95%: 1,30-33,14)

Como desenlaces secundarios, el estudio mostró mejoría importante y rápida en los niveles absolutos de ácidos biliares. A la semana 12, el cambio medio desde el basal fue de −113,7 µmol/L con 40 µg/kg/día y −106,4 µmol/L con 120 µg/kg/día, frente a un aumento de 7,4 µmol/L con placebo. A la semana 24, los cambios medios fueron de −141,5 µmol/L y −83,7 µmol/L, respectivamente, frente a un aumento de 13,1 µmol/L con placebo. En el extracto aportado no se incluyen intervalos de confianza ni valores de p para estas diferencias de cambio medio, de modo que deben presentarse como hallazgos descriptivos, no como estimaciones completas de efecto.

La proporción media de evaluaciones positivas de prurito nocturno fue 55,7% y 48,9% con 40 y 120 µg/kg/día, respectivamente, frente a 28,2% con placebo. Para prurito diurno, las proporciones fueron 60,9% y 46,5% frente a 29,3%, respectivamente. Además, usando un umbral clínicamente significativo de reducción ≥1 punto en la escala ObsRO, la proporción de respondedores a la semana 12 fue 52,2% con 40 µg/kg/día, 42,1% con 120 µg/kg/día y 10,0% con placebo; a la semana 24 fue 52,2%, 31,6% y 10,5%, respectivamente. Ningún paciente fue sometido a derivación biliar ni

a trasplante hepático durante las 24 semanas del estudio. Se observaron además señales favorables en sueño, crecimiento y función hepática. En ALT, el cambio medio a la semana 24 fue −27,9 U/L con 40 µg/kg/día y −25,3 U/L con 120 µg/kg/día, frente a +3,7 U/L con placebo. También se reportaron reducciones en aspartato aminotransferasa, bilirrubina total y puntajes PELD/MELD, lo que sugiere mejoría en salud hepática. En calidad de vida, tanto *Global Impression of Change como Pediatric Quality of Life Questionnaire* mostraron mejorías hacia la semana 24 consistentes con la reducción del prurito y la mejoría del sueño, aunque el resumen no aporta cifras comparativas detalladas ni p para todos esos desenlaces.

En seguridad, odevixibat fue globalmente bien tolerado durante 24 semanas y el perfil fue similar entre ambas dosis. No hubo muertes. Los eventos adversos emergentes del tratamiento ocurrieron en 83% de los pacientes con 40 µg/kg/día, 84% con 120 µg/kg/día y 85% con placebo. Los eventos adversos emergentes más frecuentes entre los pacientes tratados con odevixibat fueron diarrea en 31% frente a 5% con placebo, pirexia en 29% frente a 25%, infección respiratoria alta en 19% frente a 15%, vómito en 17% frente a 0%, y aumento de alanina aminotransferasa en 14% frente a 5%; además, el aumento de bilirrubina total ocurrió en 12% frente a 10%. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados y no relacionados con el medicamento. Los eventos adversos emergentes relacionados con el tratamiento ocurrieron en 33% de los pacientes con odevixibat frente a 15% con placebo, principalmente por aumento de ALT y bilirrubina, cada uno alrededor de 10% con odevixibat frente a 5% con placebo. Los eventos adversos serios ocurrieron en 7% de los pacientes tratados con odevixibat y en 25% de los tratados con placebo, y ninguno se consideró relacionado con el fármaco. Solo un paciente del grupo 120 µg/kg/día suspendió el tratamiento por episodios leves a moderados de diarrea.

En los eventos de especial interés, no hubo nuevos casos de deficiencia de vitaminas liposolubles refractaria a suplementación clínicamente recomendada. La diarrea clínicamente significativa se presentó en un paciente de cada grupo. En cuanto a seguridad hepática, 24 pacientes con 34 eventos fueron revisados por la junta independiente de monitoreo de datos y seguridad por sospecha de daño hepático inducido por medicamentos. Esto incluyó 39% de los pacientes del grupo de 40 µg/kg/día, 47% de los del grupo de 120 µg/kg/día y 30% de los del grupo placebo. Todos los eventos fueron adjudicados como relacionados con la enfermedad de base u otras causas, y ninguno fue atribuido al medicamento. Tampoco hubo descompensación hepática ni eventos en la consulta estandarizada de MedDRA para trastornos hepáticos severos relacionados con fármacos.

2.2 El estudio NCT04674761 (A4250-008, denominado PEDFIC 2), fue un estudio fase 3, multicéntrico, de extensión abierta, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de odevixibat en pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva, principalmente PFIC tipos 1 y 2, aunque en la cohorte 2 también se incluyeron otros tipos de PFIC y dos pacientes con colestasis intrahepática

recurrente benigna, BRIC. Los criterios de inclusión incluyeron pacientes, para la cohorte 1, haber completado el estudio A4250-005 o haber salido tempranamente tras al menos 12 semanas por síntomas intolerables, y para la cohorte 2, tener diagnóstico genéticamente confirmado de PFIC, peso corporal de al menos 5 kg, ácidos biliares séricos elevados, definidos como un promedio ≥100 µmol/L en dos muestras separadas por al menos 7 días, además de antecedente de prurito significativo y una puntuación promedio de rascado ≥2 en la escala de observación del cuidador, ObsRO.

En total, 114 pacientes recibieron al menos una dosis de odevixibat hasta el corte del 31 de julio de 2022. De ellos, 56 pertenecían a la cohorte 1 y 58 a la cohorte 2, aunque para la mayoría de los análisis de eficacia y seguridad se describen 112 pacientes con PFIC, excluyendo los 2 con BRIC. Dentro de la cohorte 1 había 21 pacientes previamente tratados con 40 µg/kg/día en el estudio A4250-005, 16 previamente tratados con 120 µg/kg/día y 19 que habían recibido placebo. En conjunto, 37 pacientes habían estado previamente expuestos a odevixibat en A4250-005 y 77 eran naïve al tratamiento al ingresar a esta extensión. El fármaco se administró por vía oral una vez al día. El esquema habitual fue 120 µg/kg/día, pero desde la enmienda 6 los pacientes que ingresaban a la cohorte 2 iniciaban con 40 µg/kg/día, con posibilidad de escalar a 120 µg/kg/día después de 12 semanas si no había mejoría del prurito, y con opción de reducir nuevamente la dosis si no toleraban la dosis alta. El periodo principal de tratamiento fue de 72 semanas, seguido de una fase opcional de extensión; el informe señala que algunos pacientes acumulaban hasta 96 semanas considerando las 24 semanas previas de A4250-005 y, en casos individuales, hasta 189 semanas si se incluía la extensión abierta adicional.

En cuanto a eficacia, este estudio no tuvo comparador concurrente y los análisis fueron principalmente descriptivos. Para Europa y resto del mundo, el primer desenlace primario fue el cambio en ácidos biliares séricos. En la semana 22 a 24, los pacientes que venían de 40 µg/kg/día en A4250-005 mostraron una reducción media de −10,57 µmol/L con error estándar de 12,953, y los que venían de 120 µg/kg/día una reducción media de −21,36 µmol/L con error estándar de 11,060. Los pacientes que habían recibido placebo en A4250-005 y luego iniciaron odevixibat 120 µg/kg/día presentaron una reducción media de −106,47 µmol/L con error estándar de 40,659, mientras que en la cohorte 2 la reducción media fue de −66,01 µmol/L con error estándar de 18,757. Hacia la semana 70 a 72, los cambios medios desde el basal del A4250-008 fueron de 17,16 µmol/L con error estándar de 12,840 para los que venían de 40 µg/kg/día, de −9,50 µmol/L con error estándar de 28,733 para los que venían de 120 µg/kg/día, de −91,60 µmol/L con error estándar de 47,388 para los que habían recibido placebo en A4250-005 y de −64,71 µmol/L con error estándar de 29,246 para la cohorte 2.

Para Estados Unidos, el desenlace sobre la proporción de evaluaciones positivas de prurito a nivel del paciente con base en la escala ObsRO. En la cohorte 1, los

pacientes que ya habían recibido odevixibat en A4250-005 entraron con menor gravedad basal y aun así mostraron mejoría adicional. Después de 24 semanas de tratamiento en A4250-008, la proporción media de evaluaciones positivas fue 31% en este grupo previamente expuesto. Después de 72 semanas, la proporción media de evaluaciones positivas fue 39% entre quienes venían previamente tratados con odevixibat, siendo 47% en los que habían recibido 40 µg/kg/día y 29% en los que habían recibido 120 µg/kg/día en A4250-005. Entre quienes habían recibido placebo en el estudio previo, la proporción de evaluaciones positivas durante 72 semanas fue 55%, y en la cohorte 2 fue 80%. El protocolo dice que para este desenlace se presentaría la proporción con su intervalo de confianza al 95%, pero esos intervalos no aparecen en el fragmento que usted suministró.

El estudio documentó resultados favorables en otros dominios consistentes con la reducción del prurito y de los ácidos biliares. Se reportó que el tratamiento mejoró sueño, parámetros bioquímicos hepáticos y calidad de vida. Los resultados de calidad de vida, Global Impression of Change y Global Impression of Symptoms, mostraron mejoría a lo largo del tiempo en la cohorte 1 y en la cohorte 2, tanto para rascado como para sueño. También se observaron reducciones en autotaxina y mejoría de las puntuaciones PELD/MELD. Catorce pacientes fueron sometidos a intervención quirúrgica durante el seguimiento, incluidos 3 procedimientos de derivación biliar y 11 trasplantes hepáticos; cinco de estos procedimientos ocurrieron después de completar las 72 semanas de tratamiento.

En seguridad, 23 presentaron eventos adversos serios emergentes del tratamiento, lo que corresponde a 21%; solo uno, un caso de gastroenteritis, fue considerado relacionado con el tratamiento por el investigador al momento del corte, y después del corte se informó un evento serio adicional de diarrea considerado posiblemente relacionado. Los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes fueron pirexia en 29%, tos en 21%, infección respiratoria alta en 19%, aumento de bilirrubina en sangre en 19% y diarrea. La mayoría de los eventos fueron leves a moderados y no limitantes por dosis. Los eventos adversos de intensidad severa ocurrieron en 13 pacientes, es decir 12%. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento se reportaron en 40 de 112 pacientes, equivalente a 36%, con mayor frecuencia en quienes venían expuestos desde A4250-005.

Respecto a eventos de especial interés, 14 pacientes, equivalentes a 13%, presentaron deficiencia nueva o empeoramiento de vitaminas liposolubles refractaria a la suplementación recomendada. No hubo pacientes que cumplieran criterio de diarrea clínicamente significativa según la definición estricta del estudio, es decir diarrea de 21 días o más sin otra causa, diarrea severa o seria, o diarrea con deshidratación que requiriera rehidratación terapéutica. En seguridad hepática, cinco pacientes, 5%, desarrollaron eventos severos dentro de la consulta estandarizada de MedDRA para trastornos hepáticos relacionados con fármacos, severos, pero globalmente los datos revisados por la junta independiente de seguridad no

sugirieron una señal nueva clara distinta de la propia enfermedad. En total, 55 pacientes fueron revisados y adjudicados por el comité de seguridad por sospecha de daño hepático inducido por medicamentos u otros eventos hepáticos protocolizados.

En cuanto a discontinuación y exposición, de los 114 pacientes incluidos, 63 completaron las 72 semanas, 25 continuaban en el periodo principal y 26 habían suspendido antes de la semana 72. Las causas de retiro fueron retiro de consentimiento en 9 pacientes, eventos adversos en 7, otras razones en varios casos, incluyendo resultados insatisfactorios sobre el prurito en 4 y trasplante hepático electivo en 4, y decisión médica en 1. Entre quienes completaron las 72 semanas, 59 pasaron al periodo opcional de extensión. Esto, dicho sin maquillaje, muestra que el tratamiento fue sostenible para muchos pacientes, pero no para todos.

3. Para el tratamiento del ALGS, se realizaron un estudio de fase 3 (Assert-A4250-012) finalizado en 2022, otro de extensión (Assert-Ext A4250-015), se encuentra en curso, en pacientes que completaron el estudio anterior y un tercer estudio de fase 2 en pacientes pediátricos con colestasis y prurito con resultados finales de 2017.

3.1 El estudio A4250-012, denominado A Phase 3 Double blind, Randomized, Placebo controlled Study of the Safety and Efficacy of Odevixibat in Patients with Alagille Syndrome, conocido como ASSERT, fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de odevixibat en pacientes con síndrome de Alagille. Los dos criterios de inclusión más relevantes fueron contar con diagnóstico genéticamente confirmado de síndrome de Alagille y presentar prurito significativo, definido como una puntuación promedio observada por el cuidador de al menos 2 en la escala ObsRO durante los 14 días previos a la aleatorización, además de niveles de ácidos biliares séricos por encima del límite superior de la normalidad en ambas visitas de tamización.

Se aleatorizaron 52 pacientes, de los cuales 35 recibieron odevixibat y 17 placebo; todos recibieron el tratamiento asignado y completaron las 24 semanas del periodo doble ciego. La mediana de edad fue de 5,45 años, con un rango entre 0,5 y 15,5 años. El medicamento de prueba fue odevixibat administrado por vía oral, una vez al día, a dosis de 120 µg/kg/día, con posibilidad de reducción a 40 µg/kg/día para manejo de eventos adversos. El grupo control recibió placebo equivalente, también por vía oral una vez al día. Tras completar el estudio, los pacientes podían ingresar a la extensión abierta A4250-015 por 72 semanas, donde todos recibían odevixibat 120 µg/kg/día.

El desenlace primario fue el cambio en la severidad del rascado desde el basal hasta el mes 6, medido con la escala ObsRO combinando registros de mañana y noche. El cambio promedio ajustado por mínimos cuadrados fue de −1,69 en el grupo odevixibat frente a −0,80 en placebo, con una diferencia ajustada entre grupos de −0,88, (IC 95%: −1,44 y −0,33), y valor de p unilateral de 0,0012, a favor de odevixibat.

El desenlace secundario determinado por el cambio en los niveles de ácidos biliares séricos desde el basal hasta el promedio de las semanas 20 y 24, en el grupo odevixibat hubo una reducción de −90,35 µmol/L, mientras que en placebo hubo un aumento de 22,39 µmol/L; la diferencia ajustada entre grupos fue de −112,74 µmol/L, (IC 95%: −178,78 y −46,69,) equivalente a −46,05 µg/mL con IC 95% entre −73,03 y −19,07, y p unilateral de 0,0006. Como tercer resultado clínicamente muy relevante, la proporción de respondedores en prurito, definida como una disminución de al menos 1,5 puntos en la escala ObsRO, fue de 60,0% con odevixibat frente a 5,9% con placebo en la semana 12, con p unilateral de 0,0001, y de 54,3% frente a 17,6% en la semana 24, con p unilateral de 0,0071.

Además de esos desenlaces, el fármaco mostró mejoría en prurito nocturno y diurno. Para prurito nocturno, la reducción ajustada fue de −1,71 con odevixibat frente a −0,82 con placebo, con p unilateral de 0,0013. Para prurito diurno, fue de −1,66 frente a −0,80, con p unilateral de 0,0016. También hubo mejoría en parámetros de sueño observados por cuidadores, con diferencias estadísticamente significativas a favor de odevixibat para porcentaje de días con ayuda para conciliar el sueño, necesidad de consuelo, dormir con el cuidador y cansancio diurno, con valores de p unilaterales iguales o menores a 0,0062. En la impresión global de cambio, a la semana 24 la proporción de pacientes con mejoría en rascado fue 87,5% con odevixibat frente a 35,3% con placebo, con p de 0,0003, y en sueño 78,1% frente a 29,4%, con p de 0,0008. También se observó una reducción del colesterol sérico a la semana 24, con cambio promedio de −0,91 mmol/L en el grupo activo frente a +0,67 mmol/L en placebo, con p unilateral de 0,0444. La calidad de vida medida con Pediatric Quality of Life Questionnaire mejoró en ambos grupos y los resultados fueron similares, por lo que no se evidenció una diferencia clara entre odevixibat y placebo en este desenlace. Tampoco hubo cambios importantes en talla, peso o índice de masa corporal durante las 24 semanas, lo cual probablemente es esperable por la corta duración del seguimiento.

En seguridad, odevixibat fue en general bien tolerado durante las 24 semanas. La incidencia global de eventos adversos emergentes del tratamiento fue similar entre grupos, 74,3% con odevixibat y 70,6% con placebo. Los cinco eventos adversos emergentes más frecuentes en el grupo odevixibat fueron diarrea en 28,6%, pirexia en 22,9%, infección por COVID-19 en 14,3%, dolor abdominal en 11,4% y, dentro de los eventos hepáticos o de laboratorio más relevantes, aumentos del INR o alteraciones hepáticas en frecuencias menores, similares a placebo. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron en 22,9% con odevixibat frente a 17,6% con placebo, principalmente diarrea, 11,4% frente a 5,9%. Los eventos adversos serios se presentaron en 14,3% de los pacientes con odevixibat y en 11,8% con placebo. Solo un evento adverso serio en el grupo odevixibat fue considerado relacionado con el tratamiento: hematemesis con aumento del índice internacional normalizado, que resolvió con fitomenadiona. No hubo muertes y ningún paciente suspendió el tratamiento por eventos adversos.

La diarrea clínicamente significativa ocurrió en 17,1% con odevixibat y 5,9% con placebo, pero todos los eventos fueron grado 1, no serios, uno solo requirió rehidratación oral y ninguno obligó a interrumpir el medicamento. Las deficiencias de vitaminas liposolubles se reportaron en 8,6% con odevixibat y 17,1% con placebo; los casos refractarios a suplementación fueron dos, uno por grupo, ambos de deficiencia de vitamina D grado 1 y no relacionados con el tratamiento. No hubo casos de descompensación hepática, ascitis ni empeoramiento de hipertensión portal. Los eventos hepáticos relacionados con el hígado fueron similares entre grupos, 11,4% con odevixibat y 11,8% con placebo. Dos pacientes del grupo activo fueron evaluados por posible daño hepático inducido por medicamentos, pero tras adjudicación se concluyó que los hallazgos eran atribuibles a la enfermedad de base y no a odevixibat. Aunque hubo incrementos promedio de transaminasas en el grupo activo, estos no configuraron un patrón sugestivo de daño hepático inducido por el fármaco. Tampoco se identificaron cambios clínicamente relevantes en hematología, química sanguínea, uroanálisis o signos vitales.

3.2 El estudio de extensión abierto ASSERT-EXT (A4250-015), diseñado para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de odevixibat (A4250) en pacientes con síndrome de Alagille, tuvo como objetivo primario demostrar un efecto sostenido sobre el prurito en pacientes que habían completado el estudio A4250-012 (ASSERT). Al momento del corte de datos interinos planificado (9 de septiembre de 2022), un total de 50 pacientes continuaron desde el estudio A4250-012 y 49 habían recibido tratamiento con odevixibat en el estudio A4250-015. Odevixibat se administró por vía oral una vez al día a una dosis de 120 µg/kg/día, con posibilidad de reducción a 40 µg/kg/día para el manejo de eventos adversos.

Al corte de datos, la severidad del prurito evaluada mediante la escala ObsRO (Observer-Reported Outcome) mostró que, en pacientes previamente tratados con odevixibat, quienes ya ingresaban con mejoría basal, se mantuvo el efecto con cambios medios desde el basal de −0,35 (DE 0,47) a semanas 9–12 y −0,45 (DE 0,68) a semanas 21–24. En contraste, en pacientes previamente tratados con placebo, el inicio de odevixibat se asoció con reducciones más marcadas del prurito, con cambios de −1,43 (DE 0,80) a semanas 9–12 y −2,24 (DE 0,51) a semanas 21–24, evidenciando un efecto clínicamente relevante. En el análisis de respondedores, el 50% (5/10) alcanzó una reducción ≥1,5 puntos y el 70% (7/10) ≥1 punto a semanas 9–12; a semanas 21–24, el 100% (5/5) de los evaluados alcanzó una reducción ≥1,5 puntos.

En cuanto a los ácidos biliares séricos, en pacientes previamente tratados con odevixibat se observaron reducciones adicionales, con cambios medios de −17,4 µmol/L (DE 90,6) a semana 12 y −70,9 µmol/L (DE 121,0) a semana 24. En pacientes previamente expuestos a placebo, la reducción fue más pronunciada y temprana, con cambios de −111,2 µmol/L (DE 76,6) a semana 4 y −120,5 µmol/L (DE 105,3) a semana 24, lo que confirma un efecto consistente sobre este marcador bioquímico.

Las mejorías en prurito fueron concordantes con cambios en parámetros de sueño. En pacientes previamente tratados se documentaron reducciones en el porcentaje de días con dificultad para conciliar el sueño de −5,69% a semanas 9–12 y −30,26% a semanas 21–24, y en la necesidad de consuelo de −4,99% y −14,19%, respectivamente. En pacientes naïve, las mejorías en el sueño fueron tempranas y sostenidas, en paralelo con la reducción del prurito.

En seguridad, la incidencia global de eventos adversos emergentes del tratamiento fue del 59,2% (29/49 pacientes), en su mayoría de intensidad leve a moderada (grados 1–2). Los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea (16,3%), nasofaringitis (12,2%), pirexia (6,1%) y, en menor proporción (4,1% cada uno), bronquitis, infección por COVID-19, infecciones respiratorias, dolor abdominal e incremento del INR. Los eventos adversos serios ocurrieron en el 4,1% (2/49), ninguno relacionado con el tratamiento. Los eventos adversos relacionados con el fármaco se reportaron en el 14,3% de los pacientes.

No se reportaron muertes ni casos de descompensación hepática, hipertensión portal, ascitis o progresión a cirrosis. Tampoco se documentaron procedimientos de derivación biliar ni trasplante hepático durante el periodo evaluado. No se registraron suspensiones definitivas del tratamiento por eventos adversos y la interrupción temporal fue poco frecuente (8,2%), con reinicio posterior en la mayoría de los casos. La diarrea clínicamente significativa se presentó en un número reducido de pacientes, algunos con relación al tratamiento, y fue manejable.

En cuanto a la seguridad hepática, los eventos hepáticos fueron poco frecuentes (4,1%) y no se identificaron casos compatibles con daño hepático inducido por el medicamento según los criterios de Hy's law. En conjunto, estos hallazgos respaldan un perfil de seguridad manejable, sin señales claras de toxicidad hepática clínicamente relevante en el periodo evaluado.

La Sala encuentra que revisada la información preclínica y clínica allegada para la indicación en pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), la Sala considera que los estudios, en particular el ensayo fase 3 A4250-005 (PEDFIC 1) y su extensión A4250-008 (PEDFIC 2), demuestran un efecto clínico favorable de odevixibat frente a placebo durante el periodo controlado de 24 semanas, con mantenimiento del efecto en estudios abiertos de seguimiento hasta aproximadamente 72 semanas o más de exposición acumulada. Este beneficio se evidencia principalmente en la reducción del prurito y de las concentraciones de ácidos biliares séricos, con consistencia en distintos análisis y subgrupos.

Adicionalmente, se observa una tendencia a mejoría en desenlaces secundarios como parámetros de sueño, crecimiento y calidad de vida. En cuanto a seguridad, el perfil observado es manejable, sin señales claras de hepatotoxicidad inducida por el medicamento, ni incremento de eventos graves frente a placebo. Sin embargo, la

base de datos es limitada en tamaño muestral y duración, lo que introduce incertidumbre sobre eventos adversos poco frecuentes y efectos a largo plazo.

La Sala resalta que, pese a la extensión del seguimiento, persiste incertidumbre sobre el impacto del tratamiento en desenlaces clínicamente relevantes, tales como progresión a descompensación hepática, necesidad de derivación biliar, trasplante hepático o mortalidad, así como en la evolución natural de la enfermedad más allá de dos años.

Con respecto al síndrome de Alagille (ALGS), la evidencia proveniente de los estudios fase 3 A4250-012 (ASSERT) y su extensión A4250-015 (ASSERT-EXT) muestra resultados con mejoría significativa del prurito y reducción de ácidos biliares, así como efectos favorables en parámetros de sueño y calidad de vida. El perfil de seguridad es igualmente manejable. No obstante, se mantienen las mismas limitaciones en cuanto a tamaño muestral, duración del seguimiento y ausencia de desenlaces clínicos mayores.

En este contexto, la Sala considera que el beneficio demostrado es predominantemente sintomático, centrado en el control del prurito colestásico, con soporte adicional en marcadores bioquímicos, pero sin evidencia concluyente de modificación del curso de la enfermedad.

Por lo anterior, con respecto a la indicación *"está indicado para el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresivo (PFIC, por sus siglas en inglés)"*, la Sala recomienda requerir al solicitante para que aporte información clínica adicional que contribuya a disminuir la incertidumbre en relación con desenlaces como progresión a descompensación hepática, necesidad de derivación biliar o trasplante hepático o mortalidad, efecto en calidad de vida, crecimiento y desarrollo, dado que se trata de un medicamento dirigido especialmente a población pediátrica.

Para la Sala no es claro en cuáles pacientes y en qué magnitud la disminución del prurito puede mejorar la calidad de vida; no parece que se haya determinado cuál es la mínima diferencia clínicamente impórtate en la reducción del prurito, teniendo en cuenta la dificultad de medirlo de manera objetiva, lo que dificulta el establecimiento del balance beneficio-riesgo favorable cuando la variable de desenlace clínico principal es la disminución del prurito.

Adicionalmente, la Sala considera que, debido a la alta heterogeneidad biológica de la PFIC, allegar evidencia específica en: PFIC tipo 1 vs tipo 2, Mutaciones ABCB11 (funcionales vs no funcionales), Grados de severidad y Edad (<2 años vs mayores).
Con respecto a la indicación *"está indicado para el tratamiento del prurito colestásico en el síndrome de Alagille (ALGS, por sus siglas en inglés)",* la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica adicional que permita disminuir la incertidumbre en relación con los efectos del medicamento a largo plazo

en desenlaces tales como crecimiento y desarrollo pediátrico, calidad de vida, absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), efectos hepáticos y eventos adversos gastrointestinales crónicos.

Para la Sala no es claro en cuáles pacientes y en qué magnitud la disminución del prurito puede mejorar la calidad de vida; no parece que se haya determinado cuál es la mínima diferencia clínicamente impórtate en la reducción del prurito, teniendo en cuenta la dificultad de medirlo de manera objetiva, lo que dificulta el establecimiento del balance beneficio-riesgo favorable cuando la variable de desenlace clínico principal es la disminución del prurito.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado completar y actualizar la información farmacológica del producto de la referencia.

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

3.1.1.5 XBILARY 9,5 mg/mL SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20293392
Radicado : 20241279232
Fecha : 29/10/2024
Interesado : MIRUM PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL B.V.

Composición:
Cada mL de solución contiene cloruro de maralixibat equivalente a 9,5 mg de maralixibat.

Excipiente con efecto conocido Cada ml de solución oral contiene 364,5 mg de propilenglicol (E1520)

Forma farmacéutica: Solución oral.

Indicaciones:
Xbilary está indicado para el tratamiento de:
- El prurito colestático en pacientes con síndrome de Alagille (SALG) a partir de 2 meses de edad.
- La colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) en pacientes a partir de 3 meses de edad.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 12/07/2024 allegado mediante radicado 20241279232.
- Información para Prescribir versión 12/07/2024 allegado mediante radicado 20241279232.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20241279232 se solicita evaluación farmacológica para maralixibat solución oral 9.5 mg/m (Xbilary® 9.5 mg/mL) en las indicaciones: "tratamiento de: 1) El prurito colestático en pacientes con síndrome de Alagille (SALG) a partir de 2 meses de edad y 2) La colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) en pacientes a partir de 3 meses de edad". Asimismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos y aprobación de inserto e información para prescribir versión 12/07/2024, allegados mediante radicado 20241279232.

Como soportes presenta estudios preclínicos en modelos *in vitro* y animales de experimentación suficientes para la naturaleza del principio activo (farmoquímico inhibidor del transportador ileal de ácidos biliares), que incluyeron estudios de unión a receptor, cinéticos, farmacodinámicos, inmunogenicidad, toxicidad aguda y subaguda, toxicidad reproductiva, genotoxicidad, carcinogenicidad y mutagenicidad en los que se evidenciaron mínima absorción y casi total eliminación por heces, la toxicidad preclínica identificada se limita a prolongación de tiempo de coagulación en roedores (que parece específica para esta espacie) y emesis en perros.

Estudios clínicos:
Como soporte clínico presenta 7 estudios farmacocinéticos en sujetos sanos: 1)NB4-02-06-002: Evaluó la seguridad, tolerabilidad, PK, farmacodinámica (PD) y concentraciones lipídicas mediante dosis ascendentes únicas orales en adultos sanos; 2) NB4-02-06-003: Analizó la seguridad, tolerabilidad, PK, PD y eficacia con dosis múltiples ascendentes orales en adultos sanos durante 28 días; 3) NB4-02-06-004: Se centró en la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) usando una dosis única de maralixibat en sujetos masculinos sanos; 4) MRX-102: Estudió el efecto de los alimentos sobre la PK, la PK de una dosis supraterapéutica, la seguridad y la tolerabilidad en sujetos sanos; 5) NB4-02-06-008: Investigó la eficacia y seguridad de maralixibat en combinación con lovastatina o simvastatina, enfocándose en la PK y los efectos de clase, en sujetos sanos; 6) NB4-01-06-019: Evaluó las interacciones medicamento- medicamento (DDIs) con simvastatina y lovastatina mediante un diseño de dosis múltiples, aleatorizado; 7) NB4-02-06-020: Exploró las interacciones con atorvastatina, enfocándose en las interacciones PK mediante un diseño de dosis múltiples.

Refiere algunos estudios clínicos en pacientes con indicaciones diferentes a las solicitadas (hipercolesterolemia, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante).

Como soporte clínico principal para la indicación "prurito colestático en pacientes con síndrome de Alagille (ALGS/SALG) a partir de 2 meses de edad" presenta el estudio NCT02160782 (LUM001-304, Iconic, Safety and Efficacy Study of LUM001 (Maralixibat) With a Drug Withdrawal Period in Participants With Alagille Syndrome (ALGS) (ICONIC). Official Long-Term, Open-Label Study With a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Drug Withdrawal Period of LUM001 (Maralixibat), an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients With Alagille Syndrome) de fase IIb, internacional, multicéntrico, prospectivo, con período de retiro aleatorizado (randomized withdrawal), doble ciego, controlado con placebo, seguido de extensión abierta. Incluyó 31 niños (edad media 5,4 años) con síndrome de Alagille (ALGS), prurito intratable e incremento de ácidos biliares séricos (ABs) (>3× ULN). Tras 18 semanas de maralixibat abierto (380 µg/kg/día) para todos los pacientes, se aleatorizó 1:1 a continuar maralixibat (n=13) o placebo (n=16) durante 4 semanas; luego todos recibieron maralixibat abierto hasta semana 48 y extensión hasta semana 204. Con corte de datos en 01 de diciembre de 2019, informa que a la semana 18 se registró una reducción media de ABs de -87.73 (DS 22.28) µmol/L con respecto a la línea de base en toda la muestra, adicionalmente una reducción en el puntaje en la escala de prurito reportado por observador (ItchRO (Obs)) de – 1.074 (DS 0.1692), reducción en el puntaje en la escala de prurito reportado por el paciente (ItchRO (Pt)) de -2.254 (DS 0.2704) y disminución en la escala clínica de rascado de -1.8 (DS 0.28).
La variable principal fue la diferencia en sBA en población respondedora (≥50% reducción en primeras 18 semanas) entre quienes continuaron con maralixibat vs los que pasaron a placebo cuatro semanas después del switch (semana 19 a 22), en la que se reporta que quienes pasaron a placebo presentaron un aumento en ABs de 95.55 µmol/L (DE 30.488), p=0.0086, vs quienes continuaron con maralixibat 21.73 (DE43.125), p=0.62; diferencia de medias entre los dos grupos -113.95 µmol/L (DS 48.032) p= 0.0254; y para ItchRO (Obs) la diferencia fue de -1.483 puntos (DE 0.0103) p < 0.0001.
En el seguimiento a las 48 semanas la diferencia respecto a la línea de base de los 27 pacientes que continuaron fue de -96.44 (DE 32.068) µmol/mL en ABs, p 0.0058, -1.62 (DE 0.2467) en ItchRO (Obs) p < 0.0001, -2.254 (DE 0.2704) en ItchRO (Pt) p<0.0001; 8.94 (DE 3.605) en el puntaje total de calidad de vida pediátrica p 0.020; 20.30 (DE 5.427) en el puntaje de fatiga en calidad de vida pediátrica p 0.0013; -0.4 (DE 0.13) en puntaje de severidad de xantomas (p0.0095). El efecto en otros marcadores bioquímicos (bilirrubinas, transaminasas, GGT) no es claro, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en talla y peso, aunque se observó una tendencia a mejoría. Los efectos sobre ABs, prurito, severidad de xantomas, crecimiento y calidad de vida se mantuvieron hasta por 5 años.
Respecto a la seguridad se informa que los eventos adversos comunes (mayor al 30%) fueron diarrea, dolor abdominal, vómito, pirexia, nasofaringitis, tos prurito

(predominantemente grado 1–2, autolimitados), 9 eventos adversos graves (SAE) hasta semana 48, ninguno relacionado con maralixibat; 6 adicionales en extensión, tampoco relacionados; 5 pacienres suspendieron hasta semana 204 (2 posiblemente relacionadas: infección estafilocócica y elevación de ALT); no se presentaron muertes y no se agravó deficiencia de vitaminas liposolubles.
La mayoría de los eventos adversos emergentes con el tratamiento (EAET o TEAEs) reportados durante el estudio fueron de intensidad leve o moderada. La incidencia de participantes que experimentaron TEAEs de grado 3 fue similar durante las fases abierta y de retiro aleatorizado (3 participantes, 9,7% y 2 participantes, 6,9%, respectivamente), y fue mayor durante la fase de tratamiento prolongado (LTE) (5 participantes, 21,7%), como se podría esperar debido a la mayor exposición durante la fase de tratamiento prolongado. Los TEAEs de grado 3 incluyeron coagulopatía, dolor abdominal y prurito (1 participante cada uno, en la fase de tratamiento abierto (OL); dolor abdominal, estreñimiento, toxicidad a varios agentes (término literal: intoxicación voluntaria por paracetamol), aumento de bilirrubina en sangre e hipertensión (1 participante cada uno, fase retiro aleatorizado (ARW); y trombocitopenia, disfunción cardíaca (término literal: empeoramiento de la disfunción cardíaca), enfermedad tipo influenza, gastroenteritis por Campylobacter, fractura de antebrazo, aumento de alanino transferasa (ALT) y estenosis de la arteria subclavia (1 participante cada uno, fase LTE).

Estudio NCT02057692 (LUM001-301, Evaluation of LUM001 in the Reduction of Pruritus in Alagille Syndrome (ITCH), Evaluation of LUM001 in the Reduction of Pruritus in Alagille Syndrome (ITCH), The Evaluation of the Intestinal Bile Acid Transport (IBAT) Inhibitor LUM001 in the Reduction of Pruritus in Alagille Syndrome, a Cholestatic Liver Disease) de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y multicéntrico con un período de selección de 4 semanas, un período de escalada de dosis de 5 semanas, un período de dosis estable de 8 semanas y un período de seguimiento de 4 semanas. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir ya sea placebo (n=12) o una de las 3 dosis de maralixibat: dosis baja (70 µg/kg/día, n=8), dosis media (140 µg/kg/día, n=8) o dosis alta (280 µg/kg/día, n=8).
Como resultado principal de eficacia informa que no hubo diferencia estadísticamente significativa en el cambio del puntaje ItchRO(Obs) desde línea de base hasta la semana 13 de tratamiento, entre el grupo combinado de los dos que recibieron las dosis más altas de maralixibat comparado con placebo (-0.473 [0.3281; p=0.1594]). Se observaron mejoras numéricas en ItchRO(Obs) para todos los grupos de tratamiento, excepto en el grupo de 280 µg/kg/día, pero estas mejoras no fueron estadísticamente significativas. No se identificaron nuevas señales de seguridad.

Estudio NCT01903460 (LUM001-302, Safety and Efficacy Study of LUM001 in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Patients With Alagille Syndrome (IMAGO), A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of LUM001, an Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter Inhibitor

(ASBTi), in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Paediatric Patients With Alagille Syndrome) de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 20 pacientes pediátricos (12 meses–18 años) con síndrome de Alagille, evidencia de colestasis y prurito moderado a severo, quienes fueron asignados aleatoriamente para recibir maralixibat (140 o 280 µg/kg/día) o placebo, por vía oral durante 13 semanas.
Como resultado principal (con corte de datos a 01 de diciembre de 2019) informa que no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el cambio en niveles séricos de ácidos biliares (sBA) en ayunas, desde basal hasta semana 13, entre quienes recibieron maralixibat vs los que recibieron placebo. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en variables bioquímicas (transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina) secundarias, ni en prurito. No se identificaron nuevas señales de seguridad.

Estudio NCT02047318 (LUM001-303, An Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Durability of Effect of LUM001 in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Subjects With Alagille Syndrome (ALGS) (IMAGINE), A Multicentre Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Durability of the Therapeutic Effect of LUM001 Also Known as Maralixibat (MRX), an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Pediatric Subjects With Alagille) estudio de fase 2, de extensión abierta, multicéntrica, que incluyó 19 pacientes pediátricos (1 a 16 años) con síndrome de Alagille (ALGS) que habían participado en estudio NCT01903460 (LUM001-302, IMAGO), quienes recibieron maralixibat (LUM001) en dosis de 35, 70, 140 o 280 µg/kg/día según tolerabilidad por 72 semanas (4 semanas de escalada de dosis, 8 semanas de optimización de dosis y 60 semanas de dosis estable), más un periodo de 52 semanas de tratamiento y seguimiento. Con una mediana de exposición a maralixibat de 516 días (corte de datos a 01 de diciembre de 2019), se informa que no se reportaron nuevas señales de seguridad graves y que la mayoría de los eventos adversos fueron grado 1–2 (diarrea 57.9%, infección del tracto respiratorio 57.9%, dolor abdominal 57.9%, tos 52.6%). No se reportaron eventos de grado 4 ni fatales. En la población general, 4 participantes (21,1%) tuvieron al menos un EAET grave (Grado 3). Los TEAE graves fueron anemia, dolor abdominal, heces anormales, dolor óseo, hipoxia, hemorragia postprocedimiento e hipotensión. Como variables secundarias relevantes se informa reducción de sAB desde nivel basal hasta semana 48 de -94.40 (DE 98.915) µmol/L; p=0.0012; reducción de ItchRO(Obs) desde línea de base 2.435 (DE 0.7952) a la semana 48 se redujo en -1.095 (DE 0.7173); p<0.0001. Se presentó incremento de fosfatasa alcalina y transaminasas.

Estudio NCT02117713 (LUM001-305, An Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Durability of Effect of LUM001 in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Pediatric Subjects With Alagille Syndrome (IMAGINE-II), A Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Durability of the Therapeutic Effect of LUM001, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor

(ASBTi), in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Pediatric Subjects With Alagille Syndrome), estudio de fase 2, de extensión abierta, multicéntrica, que incluyó 34 pacientes pediátricos (1 a 17 años) con síndrome de Alagille (ALGS) que habían participado en estudio NCT02057692 (LUM001-301, ITCH), quienes recibieron maralixibat (LUM001) en dosis de 35, 70, 140 o 280 µg/kg/día (máximo 20 µg/kg/día) según tolerabilidad, control del prurito y peso (4 semanas de escalada de dosis hasta 140 µg/kg/día, 8 semanas de optimización de dosis (ajustada según prurito), 36 semanas de dosis estable, periodo de 48 semanas de monitoreo de seguridad), los que fueron elegibles siguieron un periodo de seguimiento a largo plazo de 96 a 220 semanas. Con una mediana de exposición a maralixibat de 953.2 días (DE 458.68), dosis promedio 218.8 (DE 69.64) µg/kg/día (corte de datos a 01 diciembre 2019) se informa que no se reportaron nuevas señales de seguridad, los EAET informados con mayor frecuencia fueron infecciones e infestaciones (82,4%), trastornos gastrointestinales (76,5%); trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino (76,5%); investigaciones analíticas (61,8%); y trastornos generales y condiciones en el lugar de administración (58,8%). Los EAET de grado 2 fueron el 47.1%), grado 3 el 44.1% (aumento de ALT 6 participantes (17.6%), aumento de AST 2 participantes (5.9%) aumento de GGT 2 participantes (5.9%)); no se reportaron eventos de TEAEs de grado 4 ni de Grado 5.
Adicionalmente se reporta reducción en ABs desde la línea de base hasta la Semana 48 de -28,59 [DE 89,456] (para PBO-MRX -14.86 [DE 80.091] µmol/L y -35,85 [DE 95,575] µmol/L para MRX-MRX); hasta la Semana 216 se observó para la población total del estudio reducción de -12.71 [DE 51.276] µmol/L). Se observó una reducción en la puntuación promedio semanal de gravedad matutina de prurito ItchRO(Obs) en la Semana 218 desde la línea base de -2.257 [DE 0.7519], p = 0.0026). Adicionalmente, en la muestra total, a la semana 216, se encontró disminución de fosfatasa alcalina de -141.6 (DE 216.25) U/L; incremento de ALT de 56.0 (DE 119.32) U/L; incremento en aspartato transferasa (AST) de 47.6 (DE 75.68) U/L.

Como soporte adicional en la indicación presenta análisis comparativo de resultados del estudio NCT02160782 (LUM001-304) vs la historia natural de la enfermedad (toma datos de la base de registro de la alianza global de Alaguille (GALA) a partir del cual se sugiere que el tratamiento con maralixibat puede prolongar la sobrevida libre de evento (desenlace compuesto del primer evento de descompensación hepática [ascitis, hemorragia de várices esofágicas], trastorno severo de los conductos biliares (SBD), trasplante de hígado y muerte), con HR=0.305 (IC 95%: 0.189-0.491; p<0.0001), la mayoría de eventos fueron trasplante de hígado.

Soporte clínico principal para la indicación Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) presenta el estudio NCT03905330 (MRX 502, MARCH-PFIC, A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in Subjects With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis, MRX-502: Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC)) de

fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 64 pacientes (cohorte PFIC, incluye 5 genotipos diferentes de mutación bialélica en ABCB11 que codifica para la bomba exportadora de ácidos biliares BSEP) de 12 meses a 18 años con diagnóstico de PFIC debía estar respaldado por prurito crónico y pruebas genéticas, según el tipo de PFIC, quienes fueron asignados para recibir 600 µg/kg de maralixibat o placebo 2 veces al día por 26 semanas. Se reporta como desenlace principal que a la semana 26 los que recibieron maralixibat tuvieron un cambio en ABs de -157.489 µmol/L respecto al nivel basal (254.327 µmol/L) vs placebo 2.913 µmol/L (basal 272.297 µmol/L), diferencia de -160.403 µmol/L (IC 95%: -220.836, -99.970); p<0.0001; en el subgrupo de t-PFIC2 (mutación truncante con pérdida completa de la función de BSEP, 5 en grupo maralixibat y 4 en placebo) la diferencia vs línea de base fue de -39.464 µmol/L (p 0.28) en el grupo maralixibat vs 50.537 µmol/L en el grupo placebo (p 0.22), la diferencia entre los dos grupos fue de -90 µmol/L (p 0.1325). Adicionalmente informan cambio en el promedio de la puntuación observada de prurito matutino ItchoRO (Obs) en las últimas semanas (15 a 26), en el grupo maralixibat -1.785 (basal 2.850) vs placebo -0.612 (basal 2.732), diferencia -1.039 [IC 95%: -1.807, -0.272], p=0.0098. También reporta diferencia en promedio de niveles séricos de bilirrubina total (semanas 19, 22 y 26 vs basal) -1.073 en los que recibieron maralixibat vs 0.931 en los que recibieron placebo, diferencia entre los grupos -2.003 mg/dL (IC 95% -3.980, -0.027); p=0.0471. No hubo cambios estadísticamente significativos desde línea de base en alanino transferasa (ALT), aspartato transferasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP), gama glutamil transferasa (GGT), albumina ni FIB-4 (índice de fibrosis hepática) en los que recibieron placebo o maralixibat. Reporta mejora en talla y peso entre quienes recibieron maralixibat vs quienes recibieron placebo. En relación con calidad de vida reporta reducción estadísticamente significativa en alteraciones de sueño y fatiga, mejora en puntaje total en el instrumento de PedsQL evaluado por padres (15.014 en grupo maralixibat vs 11.069 grupo placebo). En relación con la seguridad reporta que 100% de los que recibieron maralixibat presentaron eventos adversos emergentes con el tratamiento (EAET) vs 93.5% con placebo, EAET severos fueron 6.4% vs 6.5%, eventos adversos severos 10.6% vs 6.5%; el evento adverso más frecuente fue diarrea, perfil de seguridad que fue consistente con lo reportado en otros estudios.

Estudio NCT02057718 (LUM001-501,Indigo, Open Label Study Of The Efficacy And Long Term Safety Of LUM001, An Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), In The Treatment Of Cholestatic Liver Disease In Pediatric Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis, Open Label Study of the Efficacy and Long Term Safety of LUM001 (Maralixibat), an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis), de fase 2, abierto, de un brazo, que incluyó 33 pacientes con PFIC1 (8) o PFIC2 (25), para evaluar la seguridad y eficacia de maralixibat a una dosis de 280 µg/kg/día, más baja que en el estudio pivotal MRX-502. Como resultado principal se informa disminución de ABs en ayuno de -23 (161.0) µmol/L, respecto al nivel basal (262 µmol/L en pacientes PFIC1

y 393 µmol/L en PFIC2), no estadísticamente significativo a las 13 semanas. Con mayor tiempo de seguimiento y administración dos veces al día, 7 de 19 pacientes PFIC2 no truncante lograron disminución de ABs significativa, efecto que se ha mantenido hasta por 240 semanas.

Estudio NCT04185363 (MRX-503, An Extension Study of Maralixibat in Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC), título official: An Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC), Abierto, de extension, que incluyó 85 pacientes con PFIC que completaron el estudio MRX-502 (47 recibieron maralixibat y 38 placebo), en MR 503 todos recibieron maralixibat 600 mg dos veces al día. Como resultado principal informa que luego de tratamiento y seguimiento de hasta 94 semanas no surgieron nuevas señales de seguridad y el efecto en ABs se mantuvo entre quienes continuaron recibiendo maralixibat y que quienes pasaron de recibir placebo a recibir maralixibat presentaron disminución significativa (total de pacientes evaluados al final 4); comportamiento que fue similar para prurito y bilirrubinas y para la mejoría en talla y peso.

Estudio NCT04168385 (MRX-800, MERGE, MRX-800 A Long-Term Safety Study of Maralixibat, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Subjects Who Previously Participated in a Maralixibat Study) de fase 2, abierto, en curso, que incluye 40 pacientes con ALGS y 12 pacientes con PFIC, presenta informe de los 12 pacientes con PFIC que completaron el seguimiento a largo plazo en el estudio NCT02057718 (LUM001-501) 5 años de seguimiento, en el análisis con fecha de corte de datos 1 enero 2022, con 1.68 años adicionales de tratamiento y seguimiento en promedio informa que no han surgido nuevas señales de seguridad.

Estudio NCT04729751 (MRX-801, RISE, Abbreviated Interim Clinical Study Report (Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis) MRX-801: Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Maralixibat in the Treatment of Infants with Cholestatic Liver Diseases Including Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis and Alagille Syndrome (RISE: Maralixibat Infant Safety Evaluation) de Fase 2, en curso, abierto, tres periodos (4 semanas de tamizaje, 13 semanas de escalamiento de dosis hasta 600 µg/kg/2 veces al día y luego seguimiento a largo plazo) que incluye niños menores de 12 meses con enfermedad colestática del hígado (ALGS o PFIC), presenta informe interino con fecha de corte 23 de junio de 2022 de 4 niños con PFIC y mediana de tratamiento 121 días. Reporta que los niños con PFIC (3–11 meses) presentaban niveles elevados de ABs y prurito al inicio, compatibles con colestasis de moderada a severa, aumentaron la dosis hasta 600 µg/kg BID. Todos los participantes tenían evidencia de prurito al inicio, con una mejoría observada en 1 participante. Se observaron disminuciones en ABs en 2 participantes. Maralixibat fue bien tolerado. Un evento adverso serio se consideró no relacionado con el fármaco

del estudio. No hubo eventos adversos de interés especial. No hubo EAET que condujeran a la discontinuación del estudio o a la muerte. La mayoría de los EAET fueron de Grado 1 en severidad, autolimitados y se resolvieron. Ningún participante experimentó EAET de grado ≥3. Hubo fluctuaciones leves en ALT, AST y bilirrubina total; sin embargo, todos los participantes presentaron una disminución respecto al inicio.

Finalmente presenta informe periódico de evaluación de beneficios y riesgos (PBRER) número 1, intervalo de reporte, del 29 de septiembre de 2022 al 28 de marzo de 2023. Informa que la primera autorización de comercialización para maralixibat fue otorgada el 29 de septiembre de 2021 en Estados Unidos, fecha desde la cual se han expuesto a maralixibat 230 pacientes adicionales (98 con ALGS, 131 con PFIC y 1 con atresia biliar del programa de enfermedades hepáticas colestásicas pediátricas actual) y a 155 participantes adultos (86 de estudios de Fase 1 y 69 de estudios de enfermedades hepáticas colestásicas en adultos). Se estima que desde el 29 de septiembre de 2021 hasta la fecha de cierre del PBRER se han expuesto en post-comercialización 320 pacientes (278 durante periodo del PBRER). Informa que tiene el compromiso post- aprobación en EE.UU. de desarrollar un estudio observacional prospectivo de 5 años para evaluar la seguridad a largo plazo y los resultados clínicos de los pacientes con ALGS tratados con maralixibat (estudio MRX-310); EMA también solicitó un estudio de seguridad post- autorización (PASS) para identificar la seguridad y eficacia a largo plazo de maralixibat en pacientes de la UE. Las preocupaciones de seguridad con maralixibat al inicio del intervalo de reporte incluián: 1) Riesgo identificado importante: Ninguno; 2) Riesgo potencial importante: Hepatotoxicidad; 3) Información faltante: Potencial carcinogénico. Informa que no se identificaron nuevas preocupaciones de seguridad relacionadas con el uso de maralixibat durante el intervalo de reporte y no hubo actualizaciones en la caracterización de las preocupaciones de seguridad en curso.

Por lo anterior, con respecto a la indicación: *"para el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) en pacientes a partir de 3 meses de edad",* la Sala recomienda requerir al solicitante para que aporte información clínica adicional que contribuya a disminuir la incertidumbre en relación con desenlaces como progresión a descompensación hepática, necesidad de derivación biliar o trasplante hepático o mortalidad, efecto en calidad de vida, crecimiento y desarrollo, dado que se trata de un medicamento dirigido especialmente a población pediátrica.

Para la Sala no es claro en cuáles pacientes y en qué magnitud la disminución del prurito puede mejorar la calidad de vida; no parece que se haya determinado cuál es la mínima diferencia clínicamente impórtate en la reducción del prurito, teniendo en cuenta la dificultad de medirlo de manera objetiva, lo que dificulta el establecimiento del balance beneficio-riesgo favorable cuando la variable de desenlace clínico principal es la disminución del prurito.

Adicionalmente, la Sala considera que, debido a la alta heterogeneidad biológica de la PFIC, allegar evidencia específica en: PFIC tipo 1 vs tipo 2, Mutaciones ABCB11 (funcionales vs no funcionales), Grados de severidad y Edad (<2 años vs mayores). Con respecto a la indicación: *"para el tratamiento de el prurito colestático en pacientes con síndrome de Alagille (SALG) a partir de 2 meses de edad",* la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica adicional que permita disminuir la incertidumbre en relación con los efectos del medicamento a largo plazo en desenlaces tales como crecimiento y desarrollo pediátrico, calidad de vida, absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), efectos hepáticos y eventos adversos gastrointestinales crónicos.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 4.1 para el producto XBILARY, se solicita al interesado:

1) Aclarar mediante oficio si el PGR sometido ante Invima aplica para el producto XBILARY.

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

3.1.1.6 ELUCIREM®

Expediente : 20294315
Radicado : 20241289308
Fecha : 08/11/2024
Interesado : GUERBET

Composición: Cada mL contiene 485,1 mg de gadopiclenol (equivalente a 0,5 mmol de gadopiclenol y 78,6 mg de gadolinio)

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:
ELUCIREMTM está indicado en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 2 años de edad para la obtención de imágenes por resonancia magnética (IRM) para mejorar la detección y visualización de lesiones con vascularización anormal en:

- El sistema nervioso central (cerebro, columna vertebral y tejidos asociados),
- El cuerpo (cabeza y cuello, tórax, abdomen, pelvis y sistema musculoesquelético).

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los

siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química.
- Inserto versión COL-SPE-LBL-20 Versión 1.0 allegado mediante radicado 20241289308.
- Información para Prescribir versión COL-SPE-LBL-20 Versión 1.0 allegado mediante radicado 20241289308.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241289308 se solicita evaluación farmacológica para Elucirem® solución inyectable Cada mL contiene 485,1 mg de gadopiclenol (equivalente a 0,5 mmol de gadopiclenol y 78,6 mg de gadolinio) en las indicaciones: *"ELUCIREM está indicado en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 2 años de edad para la obtención de imágenes por resonancia magnética (IRM) para mejorar la detección y visualización de lesiones con vascularización anormal en: El sistema nervioso central (cerebro, columna vertebral y tejidos asociados), El cuerpo (cabeza y cuello, tórax, abdomen, pelvis y sistema musculoesquelético)"*; Asimismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos y aprobación de inserto versión COL-SPE-LBL-20 Versión 1.0 y la información para prescribir versión COL-SPE-LBL-20 Versión 1.0, allegados mediante Radicado 20241289308.

Como soporte el interesado allega información preclínica relacionada con Farmacodinámica, Farmacología de seguridad, Farmacocinética (ADME), Toxicidad aguda (dosis única, in vivo), Toxicidad por dosis repetidas, Genotoxicidad, Carcinogenicidad, toxicidad reproductiva y del desarrollo, Toxicidad en animales juveniles, Retención tisular de gadolinio, Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF), Depósito cerebral de gadolinio, Tolerancia local, Hipersensibilidad inmediata, Impurezas (Evaluación toxicológica y genotóxica de impurezas, Estudios Ames y mutación génica, Impurezas consideradas adecuadamente calificadas).

El programa clínico de gadopiclenol incluyó estudios fase I, II y III, así como estudios específicos en:

- **Insuficiencia renal**
- **Seguridad cardíaca (intervalo QT)**
- **Población pediátrica**
- **Imagen hepática (carcinoma hepatocelular)**

Todos los estudios fueron completados y respaldan la solicitud de autorización sanitaria.

El interesado allega resultados de los siguientes estudios:

- **Estudio GDX-44-003, un estudio Fase I/IIa, de dosis única ascendente en sujetos sanos y pacientes con lesiones cerebrales. Evaluó dosis evaluadas: 0,025 a 0,3 mmol/kg. Los resultados demuestran un buen perfil de seguridad hasta 0,3 mmol/kg, farmacocinética lineal e independiente de la dosis y un incremento significativo de CNR/SNR y mejor visualización de lesiones**

En conclusión, el estudio demuestra concepto positivo como agente de contraste para RM.

- **Estudio fase IIb de determinación de dosis con comparador: Gadobenato de dimeglumina (0,1 mmol/kg), evaluó las dosis 0,025; 0,05; 0,1; 0,2 mmol/kg. Los resultados demostraron en la dosis 0,05 mmol/kg una eficacia equivalente al comparador a dosis doble y en la dosis 0,1 mmol/kg demostró una eficacia superior y en general demostró tener un buen perfil de seguridad.**

El estudio concluye que se debe seleccionar la dosis de 0,05 mmol/kg como dosis clínica.

En cuanto estudios fase III – Estudios pivotales se allegan los siguientes:
a) Sistema nervioso central

- **Estudio GDX-44-010, con el comparador: Gadobutrol 0,1 mmol/kg, arrojo resultados de superioridad frente a RM sin contraste, demostró no inferioridad frente a gadobutrol y su calidad diagnóstica es comparable usando la mitad de la dosis**

b) Otras regiones del cuerpo

- **Estudio GDX-44-011, presento resultados de superioridad frente a RM sin contraste, no inferioridad frente a gadobutrol y un perfil de seguridad comparable.**

Adicionalmente el interesado allego estudios especiales para:

- **Insuficiencia renal (GDX-44-005): Eliminación renal predominante, dializable; sin señales de fibrosis sistémica nefrogénica.**
- **Seguridad cardíaca (GDX-44-006): No prolongación del QTc.**
- **Imagen hepática – CHC (GDX-44-008): Mayor sensibilidad y especificidad con dosis baja.**
- **Población pediátrica (GDX-44-007): Farmacocinética similar a adultos, sin ajuste de dosis; EA leves y poco frecuentes.**

El interesado (Guerbet), solicita la sala especializada de medicamentos y productos biológicos evaluación farmacológica, declaración de nueva entidad química, inserto versión COL-SPE-LBL-20 Versión 1.0 allegado mediante radicado 20241289308 e información para Prescribir versión COL-SPE-LBL-20 Versión 1.0 allegado mediante radicado 20241289308 para el producto ELUCIREM®, cuyo principio activo es gadopiclenol en forma farmacéutica de solución inyectable en concentración de 0,5 mmol/mL indicado para Pacientes adultos y pediátricos ≥ 2 años para la obtención de

imágenes por resonancia magnética (IRM) para mejorar la detección y visualización de lesiones con vascularización anormal en:

- **El sistema nervioso central (cerebro, columna vertebral y tejidos asociados),**
- **El cuerpo (cabeza y cuello, tórax, abdomen, pelvis y sistema musculoesquelético).**

ELUCIREM® contiene gadopiclenol, un medio de contraste macrocíclico no iónico a base de gadolinio, caracterizado por alta relajividad (r1), aproximadamente el doble de otros GBCA (agentes de contraste a base de gadolinio) disponibles, lo que permite reducir la dosis de gadolinio manteniendo la calidad diagnóstica.
Con base en la totalidad de la evidencia clínica presentada, el balance beneficio–riesgo de ELUCIREM® se considera favorable, al demostrar eficacia diagnóstica robusta con un perfil de seguridad aceptable y una ventaja clínica clara frente a otros medios de contraste disponibles.
Respecto a los eventos adversos, estos son mayoritariamente leves y transitorios, con una incidencia de EA relacionados de ~4–5%, su perfil es consistente en adultos, pediátricos y pacientes con insuficiencia renal y las advertencias conocidas de clase (hipersensibilidad, FSN, retención de gadolinio), se encuentran adecuadamente descritas en el inserto.

Se evidencia un beneficio clínico relevante con una equivalencia diagnóstica con menor dosis de gadolinio, lo que reduce la exposición acumulada, una especial relevancia en pacientes pediátricos, pacientes con estudios repetidos y población renal. Su perfil de seguridad es comparable o superior frente a otros GBCA macrocíclicos.

La Sala considera que la información clínica, farmacológica y de seguridad presentada es suficiente determinar un balance beneficio-riesgo favorable, por tanto, recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto ELUCIREM®, con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 485,1 mg de gadopiclenol (equivalente a 0,5 mmol de gadopiclenol y 78,6 mg de gadolinio)

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:
ELUCIREMTM está indicado en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 2 años de edad para la obtención de imágenes por resonancia magnética (IRM) para mejorar la detección y visualización de lesiones con vascularización anormal en:

- **El sistema nervioso central (cerebro, columna vertebral y tejidos asociados),**
- **El cuerpo (cabeza y cuello, tórax, abdomen, pelvis y sistema musculoesquelético).**

Contraindicaciones:

ELUCIREM está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a ELUCIREM.

Precauciones y advertencias:
Riesgo asociado con el uso intratecal
La administración intratecal de GBCA puede causar reacciones adversas graves, como la muerte, el coma, encefalopatía y convulsiones. La seguridad y eficacia de ELUCIREM no han sido establecido con el uso intratecal. ELUCIREM no está aprobado para uso intratecal [ver Dosis y Administración].

Fibrosis sistémica nefrogénica
Los GBCAs aumentan el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) entre los pacientes con alteración de la eliminación de los fármacos. Evite el uso de ELUCIREM en estos pacientes a menos que la información diagnóstica sea esencial y no esté disponible con la resonancia magnética sin contraste u otras modalidades. El riesgo de FSN asociado a GBCA parece ser más alto para los pacientes con enfermedad renal crónica y grave (TFG < 30 mL/min/1,73 m2), así como para los pacientes con lesión renal aguda. El riesgo parece menor para los pacientes con enfermedad renal crónica moderada (TFG 30-59 mL/min/1,73 m2) y escaso, o ninguno, para los pacientes con enfermedad renal crónica leve (TFG 60-89 mL/min/1,73 m2). La FSN puede provocar fibrosis mortal o debilitante que afecta la piel, los músculos y los órganos internos. Reporte cualquier diagnóstico de FSN después de la administración de ELUCIREM a Guerbet Colombia SAS (https://www.guerbet.com/es-co o farmacovigilancia.colombia@guerbet.com) o a INVIMA (www.invima.gov.co).

Examine a los pacientes para detectar lesiones renales agudas y otras afecciones que pueden reducir la función renal. Las características de la lesión renal aguda consisten en una disminución rápida (durante horas o días) y, por lo general, reversible de la función renal, comúnmente en el contexto de una cirugía, una infección grave, una lesión o toxicidad renal inducida por medicamentos. Es posible que los niveles de creatinina sérica y la TFG estimada no evalúen de forma fiable la función renal en el contexto de una lesión renal aguda. Para los pacientes con riesgo de disminución crónica de la función renal (p. ej., edad >60 años, diabetes mellitus o hipertensión crónica), estime la TFG mediante pruebas de laboratorio.

Entre los factores que pueden aumentar el riesgo de FSN se encuentran las dosis repetidas o superiores a las recomendadas de un GBCA y el grado de insuficiencia renal en el momento de la exposición. Registre el GBCA específico y la dosis administrada a cada paciente. Para los pacientes con mayor riesgo de FSN, no exceda la dosis recomendada de ELUCIREM y espere un período de tiempo suficiente para la eliminación del fármaco antes de volver a administrarlo. Para los pacientes que reciben hemodiálisis, los médicos pueden considerar el inicio inmediato de la hemodiálisis después de la administración de un GBCA para mejorar la eliminación

del agente de contraste [ver Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica]. Se desconoce la utilidad de la hemodiálisis en la prevención de la FSN.

Reacciones de hipersensibilidad
En el caso de los GBCA, se han producido reacciones graves de hipersensibilidad. En la mayoría de los casos, los síntomas iniciales ocurrieron a los pocos minutos de la administración de GBCA y se resolvieron con un tratamiento de emergencia inmediato.

- **Antes de la administración de ELUCIREM, evalúe a todos los pacientes para detectar cualquier antecedente de reacción a los medios de contraste, asma bronquial y/o trastornos alérgicos. Estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de una reacción de hipersensibilidad a ELUCIREM.**
- **ELUCIREM está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a ELUCIREM [ver Contraindicaciones].**
- **Administre ELUCIREM solo en situaciones en las que el personal capacitado y las terapias estén disponibles de inmediato para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, incluido el personal capacitado en reanimación.**
- **Durante y después de la administración de ELUCIREM observe a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad.**

Retención de gadolinio
El gadolinio se retiene durante meses o años en varios órganos. Las concentraciones más altas (nanomoles por gramo de tejido) se han identificado en el hueso, seguido de otros órganos (por ejemplo, cerebro, piel, riñón, hígado y bazo). La duración de la retención también varía según el tejido y es más larga en el hueso. Los GBCA lineales causan más retención que los GBCA macrocíclicos. A dosis equivalentes, la retención de gadolinio varía entre los agentes lineales, y la gadodiamida causa una mayor retención que otros agentes lineales como el gadoxetato disódico y el gadobenato dimeglumina. La retención es más baja y similar entre los GBCA macrocíclicos como el gadoterato meglumina, el gadobutrol, el gadoteriol y el gadopiclenol.

No se han establecido las consecuencias de la retención de gadolinio en el cerebro. Se han establecido consecuencias patológicas y clínicas de la administración y retención de GBCA en la piel y otros órganos en pacientes con insuficiencia renal [ver Advertencias y precauciones]. Se han reportado informes raros de cambios patológicos en la piel en pacientes con función renal normal. Se han notificado eventos adversos que involucran múltiples sistemas de órganos en pacientes con función renal normal sin una relación causal establecida con el gadolinio.

Si bien no se han establecido las consecuencias clínicas de la retención de gadolinio en pacientes con función renal normal, ciertos pacientes podrían tener un mayor riesgo. Estos incluyen pacientes que requieren múltiples dosis de por vida, pacientes

embarazadas y pediátricos, y pacientes con afecciones inflamatorias. Tenga en cuenta las características de retención del agente al elegir un GBCA para estos pacientes. Minimice los estudios de imágenes GBCA repetitivos, en particular los estudios muy próximos entre sí, cuando sea posible.

Lesión renal aguda
En pacientes con insuficiencia renal crónicamente reducida, se ha producido lesión renal aguda que requirió diálisis con el uso de GBCAs. El riesgo de lesión renal aguda puede aumentar con el aumento de la dosis del agente de contraste. No exceda la dosis recomendada.

Extravasación y reacciones en el lugar de la inyección
En los estudios clínicos con ELUCIREM se han notificado reacciones en el lugar de la inyección, como dolor en el lugar de la inyección [ver Reacciones adversas]. La extravasación durante la administración de ELUCIREM puede provocar irritación de los tejidos [ver Toxicología no clínica]. Asegure la permeabilidad del catéter y de la vena antes de la inyección de ELUCIREM.

Interferencia con la visualización de lesiones visibles con resonancia magnética sin contraste
Al igual que con cualquier GBCA, ELUCIREM puede afectar la visualización de las lesiones observadas en la resonancia magnética sin contraste. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando las resonancias magnéticas con gadopiclenol se interpreten sin una resonancia magnética complementaria sin contraste.

Reacciones adversas:
Las siguientes reacciones adversas graves se discuten en otras partes del etiquetado:
Fibrosis sistémica nefrogénica [ver Advertencias y precauciones]
Reacciones de hipersensibilidad [ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones]

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

La seguridad de ELUCIREM se evaluó en 1.047 pacientes que recibieron ELUCIREM en dosis que oscilaron entre 0,025 mmol/kg (la mitad de la dosis recomendada) y 0,3 mmol/kg (seis veces la dosis recomendada). Un total de 708 pacientes recibieron la dosis recomendada de 0,05 mmol/kg. Entre los pacientes que recibieron la dosis recomendada, la edad promedio fue de 51 años (rango de 2 a 88 años) y el 56 % eran

mujeres. La distribución étnica fue de 79% blancos, 10% asiáticos, 7% indios americanos o nativos de Alaska, 2% negros y 2% pacientes de otros grupos étnicos o grupos étnicos no especificados.

En general, aproximadamente el 4,7% de los sujetos que recibieron la dosis indicada informaron una o más reacciones adversas.

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas ocurridas en > 0,2% de los pacientes que recibieron 0,05 mmol/kg de ELUCIREM.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en > 0,2% de los pacientes que recibieron ELUCIREM en ensayos clínicos

Reacción adversa	ELUCIREM 0,05 mmol/kg (n=708) (%)
Dolor en el lugar de la inyección	0,7
Jaqueca	0,7
Náuseas	0,4
Calor en el sitio de la inyección	0,4
Frialdad en el sitio de la inyección	0,3
Mareos	0,3
Inflamación localizada	0,3

Las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia ≤ 0,2% en los pacientes que recibieron 0,05 mmol/kg de ELUCIREM incluyeron: erupción maculopapular, vómitos, empeoramiento de la insuficiencia renal, sensación de calor, pirexia, parestesia oral, disgeusia, diarrea, prurito, dermatitis alérgica, eritema, parestesia en el lugar de la inyección, aumento de cistatina C y aumento de la creatinina en sangre.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos

Se realizó un estudio con una dosis única de ELUCIREM (0,05 mmol/kg) en 80 pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad, incluidos 60 pacientes que se sometieron a una resonancia magnética del sistema nervioso central (SNC) y 20 pacientes que se sometieron a una resonancia magnética corporal. Se notificó una reacción adversa (erupción maculopapular de gravedad moderada) en un paciente (1,3%) en la cohorte del SNC.

Experiencia posmercadeo

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la comercialización de GBCA. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

***Trastornos gastrointestinales*:**
Pancreatitis aguda con inicio dentro de las 48 horas posteriores a la administración de GBCA.

Interacciones:
No se han realizado estudios de interacciones.

Poblaciones Especiales:

Embarazo
Resumen de riesgos
No hay datos disponibles sobre el uso de ELUCIREM en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo asociado al medicamento con respecto a defectos congénitos importantes, aborto espontáneo u otros resultados adversos maternos o fetales. Los GBCA atraviesan la placenta humana y provocan la exposición fetal y la retención de gadolinio. Los datos disponibles en humanos sobre la exposición a GBCA durante el embarazo y los resultados fetales adversos son limitados y no concluyentes (Véase Datos).

En los estudios de reproducción animal, no se observaron efectos adversos en el desarrollo en ratas o conejos con la administración intravenosa de ELUCIREM durante la organogénesis (Véase Datos). Debido a los riesgos potenciales del gadolinio para el feto, utilice ELUCIREM solo si las imágenes son esenciales durante el embarazo y no se pueden retrasar.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo para la(s) población(es) indicada(s). Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4 % y de 15 a 20 %, respectivamente.

Datos
Datos humanos
El realce del contraste se visualiza en la placenta y los tejidos fetales después de la administración materna de GBCA.

Los estudios de cohortes y los informes de casos sobre la exposición a GBCA durante el embarazo no han informado de una asociación clara entre los GBCA y los efectos adversos en los neonatos expuestos. Sin embargo, en un estudio de cohorte retrospectivo en el que se comparó a mujeres embarazadas que se sometieron a una resonancia magnética con mujeres embarazadas que no se sometieron a una resonancia magnética, se notificó una mayor incidencia de mortinatos y muertes neonatales en el grupo que recibió la resonancia magnética con GBCA. Las

limitaciones de este estudio incluyen la falta de comparación con la RM sin contraste y la falta de información sobre la indicación materna para la RM. En general, estos datos impiden una evaluación confiable del riesgo potencial de resultados fetales adversos con el uso de GBCA en el embarazo.

Datos de los animales
Retención de gadolinio: Los GBCA administrados a primates no humanos preñados (0,1 mmol/kg en los días de gestación 85 y 135) dan como resultado una concentración medible de gadolinio en los descendientes en el hueso, el cerebro, la piel, el hígado, el riñón y el bazo durante al menos 7 meses. Los GBCA administrados a ratones preñados (2 mmol/kg al día en los días de gestación 16 a 19) dan como resultado concentraciones medibles de gadolinio en las crías en los huesos, el cerebro, el riñón, el hígado, la sangre, los músculos y el bazo al mes de edad postnatal.

Toxicología reproductiva:
Los estudios de reproducción animal realizados con gadopiclenol mostraron algunos signos de toxicidad materna en ratas a 10 mmol/kg y conejos a 5 mmol/kg (correspondientes a 52 veces y 57 veces la dosis recomendada para humanos, respectivamente). Esta toxicidad materna se caracterizó en ambas especies por hinchazón, disminución de la actividad y menor aumento de peso en la gestación y en el consumo de alimentos.

No se observó ningún efecto sobre el desarrollo embrionario-fetal en ratas a 10 mmol/kg (lo que corresponde a 52 veces la dosis humana recomendada). En conejos, se observó un menor peso corporal fetal medio a 5 mmol/kg (correspondiente a 57 veces la dosis recomendada para humanos) y esto se atribuyó como consecuencia de la menor ganancia de peso en la gestación.

Lactancia
Resumen de riesgos
No hay datos sobre la presencia de gadopiclenol en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Sin embargo, los datos de lactancia publicados en otros GBCA indican que entre el 0,01% y el 0,04% de la dosis materna de gadolinio se excreta en la leche materna. Además, la absorción gastrointestinal de GBCA en el lactante amamantado es limitada. El gadopiclenol está presente en la leche de rata. Cuando un fármaco está presente en la leche animal, es probable que el fármaco esté presente en la leche humana (ver Datos). Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de ELUCIREM por parte de la madre y cualquier posible efecto adverso en el lactante debido a ELUCIREM o a la afección materna subyacente.

Datos

En ratas lactantes que recibieron una inyección intravenosa única de [153Gd]-gadopiclenol, el 0,3% y el 0,2% de la radioactividad total administrada se transfirió a las crías a través de la leche materna a las 6 horas y 24 horas después de la administración, respectivamente. Además, en las crías de ratas lactantes, la absorción oral de gadopiclenol fue del 3,6%.

Uso pediátrico
Se ha establecido la seguridad y eficacia de ELUCIREM para su uso con resonancia magnética para detectar y visualizar lesiones con vascularización anormal en el SNC (cerebro, columna vertebral y tejidos asociados) y el cuerpo (cabeza y cuello, tórax, abdomen, pelvis y sistema musculoesquelético) en pacientes pediátricos de 2 años o más.
El uso de ELUCIREM en este grupo de edad está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos, con datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales de un estudio abierto, no controlado, multicéntrico y de dosis única de ELUCIREM (0,05 mmol/kg) en 80 pacientes pediátricos de 2 a 17 años. Los 80 pacientes consistieron en 60 pacientes que se sometieron a una resonancia magnética del SNC y 20 pacientes que se sometieron a una resonancia magnética corporal [ver Reacciones adversas y Farmacología clínica]. No se ha establecido la seguridad y eficacia de ELUCIREM en pacientes pediátricos menores de 2 años.

Uso geriátrico
Del total de pacientes tratados con ELUCIREM en los estudios clínicos, 270 (26%) pacientes tenían 65 años o más, mientras que 62 (6%) pacientes tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre estos sujetos y los más jóvenes. Se sabe que este fármaco se excreta sustancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, puede ser útil controlar la función renal.

Insuficiencia renal
En los pacientes con insuficiencia renal, la exposición al gadopiclenol aumenta en comparación con los pacientes con función renal normal. Esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas como la fibrosis sistémica nefrogénica (FSN). Evite el uso de GBCA en estos pacientes a menos que la información diagnóstica sea esencial y no esté disponible con la resonancia magnética sin contraste u otras modalidades. No se recomienda ajustar la dosis de ELUCIREM para pacientes con insuficiencia renal. ELUCIREM puede eliminarse del cuerpo mediante hemodiálisis [ver Advertencias y precauciones y Farmacología clínica].

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Vía de administración: Vía intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
La dosis recomendada de ELUCIREM para pacientes adultos y pediátricos a partir de los 2 años de edad es de 0,05 mmol/kg de peso corporal real (equivalente a 0,1 mL/kg) administrada por vía intravenosa a aproximadamente 2 mL/seg.

Instrucciones de administración y toma de imágenes

- **Utilice la técnica aséptica para toda la manipulación y administración de ELUCIREM.**
- **Inspeccione visualmente ELUCIREM en busca de partículas y decoloración antes de la administración. No use la solución si hay partículas presentes o si la solución está descolorida.**
- **No lo mezcle con otros medicamentos debido a la posibilidad de incompatibilidad química.**
- **Prepare la vía intravenosa antes de usar.**
- **Administre ELUCIREM como una inyección intravenosa en bolo, manualmente o mediante un inyector compatible. La tasa de inyección recomendada es de aproximadamente 2 mL/segundo.**
- **Enjuague la vía intravenosa con cloruro de sodio inyectable al 0,9%, USP después de la administración de ELUCIREM.**
- **La resonancia magnética con contraste puede comenzar inmediatamente después de la inyección de ELUCIREM.**

Instrucciones de uso del vial monodosis y de la jeringa precargada
Vial

- **No perfore el tapón de goma más de una vez.**
- **Extraiga ELUCIREM de forma aséptica en una jeringa desechable y úselo inmediatamente.**
- **Si se produce solidificación en el vial debido a la exposición al frío, lleve el vial de ELUCIREM a temperatura ambiente antes de usarlo e inspeccione que la solución sea transparente, incolora o amarilla sin partículas ni decoloración.**
- **Deseche cualquier porción no utilizada.**

Jeringa precargada.

- **Retire la tapa de la punta de la jeringa, enrosque el vástago del émbolo y úsela inmediatamente.**
- **Todas las conexiones luer deben apretarse suavemente a mano sin apretar demasiado, para garantizar conexiones seguras y evitar daños al dispositivo.**
- **Las jeringas precargadas no deben congelarse. Las jeringas precargadas congeladas de ELUCIREM deben desecharse.**
- **Deseche cualquier porción no utilizada.**

Instrucciones de uso del envase a granel de farmacia

- **No use el Envase a Granel de Farmacia para infusión directa.**
- **Realice la transferencia de ELUCIREM desde el Envase a Granel de Farmacia en un área de trabajo aséptica, como campana de flujo laminar, utilizando técnica aséptica y dispositivo de transferencia adecuado para el llenado de jeringas vacías.**
- **Penetre el cierre solo una vez. Una vez perforado el cierre del contenedor, no retire el envase a granel de farmacia del área de trabajo aséptico.**
- **El envase a granel de farmacia se utiliza con un dispositivo de transferencia adecuado para llenar jeringas estériles vacías. Use cada dosis individual de ELUCIREM inmediatamente después de retirarlo del envase a granel de farmacia.**
- **Use el contenido del envase a granel de farmacia dentro de las 24 horas a temperatura ambiente después de la punción inicial.**
- **Si se produce solidificación en el vial debido a la exposición al frío, lleve el vial de ELUCIREM a temperatura ambiente antes de usarlo e inspeccione que la solución sea transparente, incolora o amarilla sin partículas ni decoloración.**

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 1.1.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
V08CA12	GADOPICLENOL EQUIVALENTE A GADOPICLENOL Y GADOLINIO	SOLUCIÓN INYECTABLE	485.1 mg/mL (equivalente 0.5 mmol y 78.6 mg)

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión COL-SPE-LBL-20 Versión 1.0 y la información para prescribir versión COL-SPE-LBL-20 Versión 1.0 allegados mediante Radicado 20241289308.

En cuanto a la solicitud de Declaración de nueva entidad química, la Sala encuentra que el principio activo gadopiclenol y gadolinio no se encuentra en Normas Farmacológicas, no se encuentra en ningunas de las excepciones enumeradas en el parágrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002; por tanto, a la luz de este Decreto es una nueva entidad química.

En cuanto a la protección de la información no divulgada, la Sala recomienda a los Grupos de Registro Sanitario y de Apoyo de las Salas Especializadas conceptuar sobre los requisitos relacionados con el esfuerzo considerable, el cual se detallará en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1 del producto Elucirem 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.

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

3.1.1.7 CAUQUENOR 0.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20294939
Radicado : 20241295669
Fecha : 15/11/2024
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S.

Composición:
Cada comprimido recubierto contiene: Brexpiprazol 0,5 mg.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto.

Indicaciones:
Cauquenor está indicado para:
- Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y niños a partir de los 13 años.
- Terapia adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos.
- Tratamiento de la agitación asociada con la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer.

Cauquenor no está indicado como tratamiento PRN (“según sea necesario”) para la agitación asociada con la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión PRO SCM46017-16/02/2024 allegado mediante radicado 20241295669.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241295669 se solicita evaluación farmacológica para el producto Brexpiprazol (Cauquenor ®) 0,5 mg comprimido recubierto; asimismo, solicita aprobación de inserto versión PRO SCM46017-16/02/2024 allegado mediante Radicado 20241295669.

El interesado presenta estudios preclínicos que soportan la utilización del principio activo en seres humanos.

Como evidencia para la indicación tratamiento de la esquizofrenia en adultos y niños a partir de los 13 años el interesado nos trae el estudio *Safety and Tolerability of Brexpiprazole in Adolescents With Schizophrenia: A Long-Term, Open-Label Study*, publicado en JAACAP Open en mayo de 2024 por Atkinson y colaboradores (NCT03238326), fue diseñado para caracterizar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de brexpiprazol como tratamiento de mantenimiento en adolescentes con esquizofrenia.
Se incluyeron adolescentes de 13 a 17 años con diagnóstico confirmado de esquizofrenia según DSM-5, de los cuales el 52.7% eran mujeres y el 79.9% de raza blanca. El diseño fue multicéntrico, de brazo único, abierto y ambulatorio, con una duración total de 24 meses, en el que los pacientes recibieron brexpiprazol oral en dosis flexibles de 1 a 4 mg una vez al día, ajustadas según respuesta clínica y tolerabilidad.

Al momento del análisis intermedio, 169 pacientes habían ingresado al estudio: 114 (67.5%) continuaban en tratamiento activo, 23 (13.6%) habían completado los 24 meses completos, y 32 (18.9%) habían abandonado, siendo la causa más frecuente el retiro voluntario del propio paciente. Los endpoints primarios del estudio fueron la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs), su clasificación por severidad, los TEAEs graves y los eventos adversos que condujeron a la discontinuación del tratamiento.

En cuanto a los resultados de seguridad, de los 167 pacientes en la muestra de seguridad, el 56.9% reportó al menos un TEAE, siendo los más frecuentes somnolencia (10.2%), cefalea (9.0%), aumento de peso (9.0%) y nasofaringitis (6.6%), con la mayoría de los eventos clasificados como leves o moderados en severidad. Los síntomas extrapiramidales se reportaron en 11 pacientes (6.6%) y solo 2 pacientes (1.2%) experimentaron un TEAE grave, siendo la tasa de discontinuación por eventos adversos de apenas 1.2%, una cifra notablemente favorable frente a otros antipsicóticos usados en esta misma población. Un hallazgo que merece atención especial es el del peso corporal: 1 de cada 5 pacientes ganó más peso del esperado para su edad y sexo en comparación con el crecimiento normal, por lo que el estudio recomienda monitorización cuidadosa diferenciando el aumento farmacológico del fisiológico propio del desarrollo adolescente. No se reportaron muertes ni eventos cardiovasculares graves durante el período analizado. En cuanto a la eficacia, evaluada como endpoint secundario, se observaron mejoras sostenidas en la puntuación total de la PANSS y en la CGI-S a lo largo del seguimiento, aunque al tratarse de un estudio abierto sin control, estos datos son orientativos y no permiten establecer causalidad con el mismo rigor que un ensayo aleatorizado.

El estudio *Efficacy and Safety of Brexpiprazole (OPC-34712) as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*, publicado en el International Journal of Neuropsychopharmacology en enero de 2017 por Fleischhacker y colaboradores (NCT01668797), fue el primer ensayo controlado a largo plazo diseñado específicamente para demostrar si brexpiprazol es eficaz como tratamiento de mantenimiento en adultos con esquizofrenia, complementando así la evidencia previa proveniente de estudios en fase aguda de la enfermedad.

Se trató de un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, llevado a cabo en 49 centros de 7 países: Estados Unidos incluyendo Puerto Rico (36% de los pacientes aleatorizados), Ucrania (21%), Serbia (16%), Malasia (10%), Rumanía (8%), Colombia (6%) y Turquía (2%). El diseño incluyó tres fases consecutivas: primero una fase de conversión de 1 a 4 semanas en la que los pacientes con exacerbación aguda de síntomas psicóticos fueron convertidos a brexpiprazol en dosis de 1 a 4 mg/día; luego una fase de estabilización simple ciego de 12 semanas; y finalmente, los pacientes que cumplieron criterios de estabilidad durante esas 12 semanas fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir brexpiprazol a su dosis de estabilización o placebo durante hasta 52 semanas en doble ciego. El endpoint primario de eficacia fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recaída inminente, evaluado mediante criterios predefinidos.
De los 524 pacientes que ingresaron al estudio, 202 lograron estabilizarse con brexpiprazol y fueron aleatorizados: 97 al grupo brexpiprazol y 105 al grupo placebo. Este número relativamente reducido de aleatorizados respecto al total reclutado refleja la rigurosidad de los criterios de estabilización exigidos, que funcionan como un filtro de enriquecimiento de la muestra.

La eficacia fue demostrada en un análisis intermedio preespecificado realizado tras 45 eventos, lo que llevó a la terminación anticipada del ensayo. El análisis final mostró que el tiempo hasta la recaída inminente fue significativamente más prolongado con brexpiprazol comparado con placebo (p < 0.0001), HR 0.292 (IC 95%: 0.156–0.548), lo que indica que el riesgo de recaída fue aproximadamente 3 veces menor con brexpiprazol que con placebo. La proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de recaída inminente fue del 13.5% con brexpiprazol y del 38.5% con placebo (p < 0.0001), con una dosis media al último registro de 3.6 mg. El número necesario a tratar (NNT) derivado de estos datos fue de 4 (IC 95%: 3–8), lo que representa una magnitud de efecto clínicamente significativa.

En cuanto al perfil de seguridad, durante la fase de estabilización, el 57.5% de los pacientes (267/464) experimentó al menos un TEAE, siendo los más frecuentes insomnio, acatisia, agitación, esquizofrenia como evento adverso, aumento de peso y cefalea, todos reportados en al menos el 5% de los pacientes. Durante la fase de mantenimiento doble ciego, el 43.3% de los pacientes en el grupo brexpiprazol reportó al menos un TEAE, comparado con el 55.8% en el grupo placebo, sin que ningún TEAE individual alcanzara una incidencia ≥5% con mayor frecuencia en el grupo brexpiprazol que en el placebo. La mayoría de los TEAEs fueron de severidad leve o moderada. Un hallazgo metabólico que merece atención particular fue que la incidencia de un aumento ≥50 mg/dL en triglicéridos en ayunas fue mayor en el grupo brexpiprazol (16.3%) que en el grupo placebo (7.4%), así como la proporción de pacientes con un desplazamiento de triglicéridos en ayunas de normal a alto (7.0% vs. 0.0%), lo cual constituye una señal metabólica que debe monitorizarse en la práctica clínica. Solo se reportó una muerte durante el estudio, ocurrida en la fase de estabilización y debida a una herida de bala no autoinfligida, considerada no relacionada con el tratamiento.

El estudio *A Long-Term, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Brexpiprazole as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia*, publicado por Forbes y colaboradores (NCT01397786), fue diseñado para responder una pregunta clínica fundamental en el tratamiento de la esquizofrenia: ¿es brexpiprazol seguro y tolerable cuando se usa durante períodos prolongados de hasta un año en la vida real? Los estudios controlados a corto plazo habían demostrado su eficacia en la fase aguda, pero la práctica clínica exige evidencia de lo que ocurre con el paciente mes a mes durante el tratamiento sostenido.

Se trató de un estudio fase 3, multicéntrico y abierto de 52 semanas, en el que los pacientes podían ingresar de dos formas: como continuación directa desde tres estudios fase 3 previos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, o como pacientes de novo no participantes en los estudios anteriores. La dosis fue flexible entre 1 y 4 mg/día, ajustada según respuesta clínica y tolerabilidad. El estudio fue posteriormente enmendado para reducir la duración a 26 semanas hacia el final del reclutamiento.

La población estudiada fueron adultos con esquizofrenia diagnosticada según criterios DSM, que ya habían demostrado cierta estabilidad o respuesta al tratamiento antipsicótico, lo que la convierte en una muestra representativa del paciente crónico ambulatorio que el clínico trata habitualmente en consulta. En total se enrolaron 1.072 pacientes, de los cuales 952 participaron en la versión de 52 semanas y 120 en la versión de 26 semanas. El 47.4% completó el estudio. La tasa de finalización inferior al 50% es un dato relevante que refleja la naturaleza compleja y difícil de retener de esta población, aunque es consistente con lo observado en estudios similares con otros antipsicóticos.

El endpoint primario fue la frecuencia y severidad de los eventos adversos emergentes del tratamiento, lo que refleja que el foco central del estudio era la seguridad y no la eficacia, la cual fue evaluada únicamente como objetivo secundario mediante la PANSS y la escala de funcionamiento personal y social PSP. En cuanto a los resultados de seguridad, el 14.6% de los pacientes que recibieron al menos una dosis de brexpiprazol discontinuó el tratamiento por eventos adversos emergentes, siendo los más frecuentes la propia esquizofrenia como evento adverso, reportada en el 8.8% de los casos, y el trastorno psicótico en el 1.5%. Los TEAEs con incidencia igual o superior al 5% fueron esquizofrenia (11.6%), insomnio (8.6%), aumento de peso (7.8%), cefalea (6.4%) y agitación (5.4%), siendo la mayoría de ellos de severidad leve o moderada.

Uno de los aspectos más vigilados con los antipsicóticos atípicos es el impacto metabólico. En este estudio, el incremento medio en el peso corporal desde el inicio fue de 1.3 kg a la semana 26 y de 2.1 kg a la semana 52, sin que se identificaran hallazgos clínicamente relevantes en prolactina, lípidos, glucosa ni prolongación del intervalo QT. Este perfil metabólico es considerado favorable en comparación con otros antipsicóticos de segunda generación como olanzapina o clozapina, aunque el aumento progresivo de peso a lo largo del año de seguimiento merece monitorización continua en la práctica clínica.
Para la agitación asociada a la demencia de Alzheimer trae 3 estudios.

El primero, Estudio 283 (NCT01862640), fue un ensayo de 12 semanas con 433 pacientes aleatorizados a brexpiprazol 2 mg, 1 mg o placebo. Solo la dosis de 2 mg alcanzó significancia estadística frente a placebo en la puntuación total del CMAI (diferencia ajustada: −3.77 puntos; IC 95%: −7.38 a −0.17; p = 0.040), mientras que la dosis de 1 mg no mostró separación significativa (p = 0.90). Un resultado marginalmente significativo que casi tocaba el cero por su límite superior.

El segundo, Estudio 284 (NCT01922258), de dosis flexible (0.5–2 mg) con 270 pacientes, fue directamente el más débil: el endpoint primario no alcanzó significancia estadística en el análisis principal, y el resultado positivo emergió únicamente de un análisis post hoc no prespecificado del subgrupo que llegó a la dosis de 2 mg.

El tercero y más robusto, Estudio 213 (NCT03548584), fue el estudio confirmatorio con 345 pacientes aleatorizados 2:1 a brexpiprazol (2 o 3 mg) o placebo, enriqueciendo la muestra hacia pacientes con agitación más grave. Brexpiprazol mostró una reducción media de 22.6 puntos en el CMAI frente a 17.6 puntos con placebo (p = 0.003), siendo este el estudio determinante para la aprobación.
Estos estudios tienen un reparo que es que una diferencia estadísticamente significativa no equivale a una diferencia clínicamente relevante. En una escala de 174 puntos, la diferencia máxima observada entre brexpiprazol y placebo fue de apenas 5.3 puntos, muy por debajo del umbral de 17 puntos que los expertos consideran como indicativo de un cambio real en el mundo clínico. A esto se suma que el propio estudio 2 falló en su endpoint primario y que en el estudio confirmatorio la diferencia entre grupos, aunque estadísticamente significativa, fue numéricamente modesta.
La segunda crítica para estos estudios es de seguridad. El fármaco aumentó el riesgo de muerte cuatro veces comparado con placebo, una señal que numéricamente superó el aumento observado con otros antipsicóticos en ensayos previos. El fabricante argumentó que la tasa absoluta de muertes era menor que en ensayos históricos, pero los críticos señalaron que esto se debía a que los pacientes de los ensayos de brexpiprazol eran en promedio siete años más jóvenes y más sanos que los incluidos en los ensayos anteriores, lo que hace la comparación metodológicamente ventajosa por diseño.
El programa clínico de brexpiprazol para la indicación de trastorno depresivo mayor (TDM) adyuvante se basó en tres ensayos fase 3 de diseño similar, todos publicados entre 2015 y 2018.

El primero es Pyxis (NCT01360645), un ensayo de 6 semanas de duración en el que pacientes adultos con TDM e inadecuada respuesta a 1–3 antidepresivos previos fueron randomizados a brexpiprazol 2 mg/día adyuvante o placebo adyuvante tras 8 semanas de tratamiento antidepresivo abierto prospectivo. El endpoint primario fue el cambio desde el inicio hasta la semana 6 en la puntuación total del MADRS. Brexpiprazol redujo la puntuación MADRS en −8.36 puntos vs −5.15 puntos con placebo (p = 0.0002), con una diferencia de 3.21 puntos entre grupos. Los eventos adversos más comunes fueron aumento de peso (8.0% brexpiprazol vs 3.1% placebo) y acatisia (7.4% vs 1.0%).

El segundo es Polaris (NCT01360632), con un diseño idéntico pero comparando brexpiprazol en dos dosis (3 mg y 1 mg) frente a placebo. La dosis de 3 mg mostró una reducción media del MADRS de 8.3 puntos vs 6.4 puntos con placebo, con una diferencia entre grupos de aproximadamente 1.95 puntos. La dosis de 1 mg no demostró diferencia significativa respecto a placebo.

El tercero es Sirius (NCT02196506), un ensayo con brexpiprazol 2 mg adyuvante de diseño análogo, que también mostró separación estadísticamente significativa frente a placebo en la puntuación MADRS a la semana 6.

Los tres ensayos comparten un diseño muy específico de enriquecimiento de muestra: todos los pacientes recibieron 8 semanas de antidepresivo abierto y solo aquellos que persistían con respuesta inadecuada eran aleatorizados a la fase doble ciego de 6 semanas, lo que selecciona una población especialmente refractaria al tratamiento antidepresivo previo.

En cuanto al perfil de seguridad en los tres ensayos pivotales, brexpiprazol adyuvante fue asociado con mayor tasa de acatisia, insomnio, inquietud, somnolencia y aumento de peso comparado con placebo, así como con mayor tasa de discontinuación global.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir:

En cuanto a la indicación trastorno depresivo mayor:
Allegar estudios clínicos con comparador activo y mayor tiempo de seguimiento ya que los estudios actuales son comparativos con placebo y de tan solo 6 semanas de seguimiento donde no se puede evaluar seguridad y eficacia adecuada en una enfermedad de larga data.

En cuanto a la indicación agitación en Alzheimer:
Allegar estudios clínicos a largo plazo de seguridad y eficacia ya que en los estudios allegados se encontró alerta de aumento de mortalidad; explicar si los resultados de los objetivos primarios de los estudios son clínicamente relevantes.

En cuanto a la indicación en esquizofrenia:
Allegar estudios clínicos adicionales con mayor tiempo de seguimiento y comparador activo dadas las alternativas disponibles en el mercado y justificar las limitaciones metodológicas y falta de consistencia de los resultados descritas anteriormente.

Adicionalmente, la Sala recomienda requerir al interesado allegar demostración de bioequivalencia versus el medicamento utilizado en los estudios que soportan las indicaciones propuestas, teniendo en cuenta que no presenta estudios propios y la complejidad farmacocinética del principio activo.

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

1). Se solicita establecer una propuesta de farmacovigilancia adicional para evaluar la seguridad del producto en la etapa poscomercialización.

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

3.1.1.8 CAUQUENOR 1mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20294955
Radicado : 20241295770
Fecha : 15/11/2024
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S.

Composición:
Cada comprimido recubierto contiene: Brexpiprazol 1 mg.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto.

Indicaciones:
Cauquenor está indicado para:

- Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y niños a partir de los 13 años.
- Terapia adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos.
- Tratamiento de la agitación asociada con la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer.

Cauquenor no está indicado como tratamiento PRN ("según sea necesario") para la agitación asociada con la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión PRO SCM46017-16/02/2024 allegado mediante radicado 20241295770.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241295770 se solicita evaluación farmacológica para el producto Brexpiprazol (Cauquenor ®) 1 mg comprimido recubierto; asimismo, solicita aprobación de inserto versión PRO SCM46017-16/02/2024 allegado mediante Radicado 20241295770.

El interesado presenta estudios preclínicos que soportan la utilización del principio activo en seres humanos.

Como evidencia para la indicación tratamiento de la esquizofrenia en adultos y niños a partir de los 13 años el interesado nos trae el estudio *Safety and Tolerability of Brexpiprazole in Adolescents With Schizophrenia: A Long-Term, Open-Label Study*,

publicado en JAACAP Open en mayo de 2024 por Atkinson y colaboradores (NCT03238326), fue diseñado para caracterizar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de brexpiprazol como tratamiento de mantenimiento en adolescentes con esquizofrenia.
Se incluyeron adolescentes de 13 a 17 años con diagnóstico confirmado de esquizofrenia según DSM-5, de los cuales el 52.7% eran mujeres y el 79.9% de raza blanca. El diseño fue multicéntrico, de brazo único, abierto y ambulatorio, con una duración total de 24 meses, en el que los pacientes recibieron brexpiprazol oral en dosis flexibles de 1 a 4 mg una vez al día, ajustadas según respuesta clínica y tolerabilidad.

Al momento del análisis intermedio, 169 pacientes habían ingresado al estudio: 114 (67.5%) continuaban en tratamiento activo, 23 (13.6%) habían completado los 24 meses completos, y 32 (18.9%) habían abandonado, siendo la causa más frecuente el retiro voluntario del propio paciente. Los endpoints primarios del estudio fueron la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs), su clasificación por severidad, los TEAEs graves y los eventos adversos que condujeron a la discontinuación del tratamiento.

En cuanto a los resultados de seguridad, de los 167 pacientes en la muestra de seguridad, el 56.9% reportó al menos un TEAE, siendo los más frecuentes somnolencia (10.2%), cefalea (9.0%), aumento de peso (9.0%) y nasofaringitis (6.6%), con la mayoría de los eventos clasificados como leves o moderados en severidad. Los síntomas extrapiramidales se reportaron en 11 pacientes (6.6%) y solo 2 pacientes (1.2%) experimentaron un TEAE grave, siendo la tasa de discontinuación por eventos adversos de apenas 1.2%, una cifra notablemente favorable frente a otros antipsicóticos usados en esta misma población. Un hallazgo que merece atención especial es el del peso corporal: 1 de cada 5 pacientes ganó más peso del esperado para su edad y sexo en comparación con el crecimiento normal, por lo que el estudio recomienda monitorización cuidadosa diferenciando el aumento farmacológico del fisiológico propio del desarrollo adolescente. No se reportaron muertes ni eventos cardiovasculares graves durante el período analizado. En cuanto a la eficacia, evaluada como endpoint secundario, se observaron mejoras sostenidas en la puntuación total de la PANSS y en la CGI-S a lo largo del seguimiento, aunque al tratarse de un estudio abierto sin control, estos datos son orientativos y no permiten establecer causalidad con el mismo rigor que un ensayo aleatorizado.

El estudio *Efficacy and Safety of Brexpiprazole (OPC-34712) as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*, publicado en el International Journal of Neuropsychopharmacology en enero de 2017 por Fleischhacker y colaboradores (NCT01668797), fue el primer ensayo controlado a largo plazo diseñado específicamente para demostrar si brexpiprazol es eficaz como tratamiento de

mantenimiento en adultos con esquizofrenia, complementando así la evidencia previa proveniente de estudios en fase aguda de la enfermedad.

Se trató de un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, llevado a cabo en 49 centros de 7 países: Estados Unidos incluyendo Puerto Rico (36% de los pacientes aleatorizados), Ucrania (21%), Serbia (16%), Malasia (10%), Rumanía (8%), Colombia (6%) y Turquía (2%). El diseño incluyó tres fases consecutivas: primero una fase de conversión de 1 a 4 semanas en la que los pacientes con exacerbación aguda de síntomas psicóticos fueron convertidos a brexpiprazol en dosis de 1 a 4 mg/día; luego una fase de estabilización simple ciego de 12 semanas; y finalmente, los pacientes que cumplieron criterios de estabilidad durante esas 12 semanas fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir brexpiprazol a su dosis de estabilización o placebo durante hasta 52 semanas en doble ciego. El endpoint primario de eficacia fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recaída inminente, evaluado mediante criterios predefinidos.
De los 524 pacientes que ingresaron al estudio, 202 lograron estabilizarse con brexpiprazol y fueron aleatorizados: 97 al grupo brexpiprazol y 105 al grupo placebo. Este número relativamente reducido de aleatorizados respecto al total reclutado refleja la rigurosidad de los criterios de estabilización exigidos, que funcionan como un filtro de enriquecimiento de la muestra.

La eficacia fue demostrada en un análisis intermedio preespecificado realizado tras 45 eventos, lo que llevó a la terminación anticipada del ensayo. El análisis final mostró que el tiempo hasta la recaída inminente fue significativamente más prolongado con brexpiprazol comparado con placebo ($p < 0.0001$), HR 0.292 (IC 95%: 0.156–0.548), lo que indica que el riesgo de recaída fue aproximadamente 3 veces menor con brexpiprazol que con placebo. La proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de recaída inminente fue del 13.5% con brexpiprazol y del 38.5% con placebo ($p < 0.0001$), con una dosis media al último registro de 3.6 mg. El número necesario a tratar (NNT) derivado de estos datos fue de 4 (IC 95%: 3–8), lo que representa una magnitud de efecto clínicamente significativa.

En cuanto al perfil de seguridad, durante la fase de estabilización, el 57.5% de los pacientes (267/464) experimentó al menos un TEAE, siendo los más frecuentes insomnio, acatisia, agitación, esquizofrenia como evento adverso, aumento de peso y cefalea, todos reportados en al menos el 5% de los pacientes. Durante la fase de mantenimiento doble ciego, el 43.3% de los pacientes en el grupo brexpiprazol reportó al menos un TEAE, comparado con el 55.8% en el grupo placebo, sin que ningún TEAE individual alcanzara una incidencia ≥5% con mayor frecuencia en el grupo brexpiprazol que en el placebo. La mayoría de los TEAEs fueron de severidad leve o moderada. Un hallazgo metabólico que merece atención particular fue que la incidencia de un aumento ≥50 mg/dL en triglicéridos en ayunas fue mayor en el grupo brexpiprazol (16.3%) que en el grupo placebo (7.4%), así como la proporción de pacientes con un desplazamiento de triglicéridos en ayunas de normal a alto (7.0%

vs. 0.0%), lo cual constituye una señal metabólica que debe monitorizarse en la práctica clínica. Solo se reportó una muerte durante el estudio, ocurrida en la fase de estabilización y debida a una herida de bala no autoinfligida, considerada no relacionada con el tratamiento.

El estudio *A Long-Term, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Brexpiprazole as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia*, publicado por Forbes y colaboradores (NCT01397786), fue diseñado para responder una pregunta clínica fundamental en el tratamiento de la esquizofrenia: ¿es brexpiprazol seguro y tolerable cuando se usa durante períodos prolongados de hasta un año en la vida real? Los estudios controlados a corto plazo habían demostrado su eficacia en la fase aguda, pero la práctica clínica exige evidencia de lo que ocurre con el paciente mes a mes durante el tratamiento sostenido.

Se trató de un estudio fase 3, multicéntrico y abierto de 52 semanas, en el que los pacientes podían ingresar de dos formas: como continuación directa desde tres estudios fase 3 previos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, o como pacientes de novo no participantes en los estudios anteriores. La dosis fue flexible entre 1 y 4 mg/día, ajustada según respuesta clínica y tolerabilidad. El estudio fue posteriormente enmendado para reducir la duración a 26 semanas hacia el final del reclutamiento.
La población estudiada fueron adultos con esquizofrenia diagnosticada según criterios DSM, que ya habían demostrado cierta estabilidad o respuesta al tratamiento antipsicótico, lo que la convierte en una muestra representativa del paciente crónico ambulatorio que el clínico trata habitualmente en consulta. En total se enrolaron 1.072 pacientes, de los cuales 952 participaron en la versión de 52 semanas y 120 en la versión de 26 semanas. El 47.4% completó el estudio. La tasa de finalización inferior al 50% es un dato relevante que refleja la naturaleza compleja y difícil de retener de esta población, aunque es consistente con lo observado en estudios similares con otros antipsicóticos.

El endpoint primario fue la frecuencia y severidad de los eventos adversos emergentes del tratamiento, lo que refleja que el foco central del estudio era la seguridad y no la eficacia, la cual fue evaluada únicamente como objetivo secundario mediante la PANSS y la escala de funcionamiento personal y social PSP. En cuanto a los resultados de seguridad, el 14.6% de los pacientes que recibieron al menos una dosis de brexpiprazol discontinuó el tratamiento por eventos adversos emergentes, siendo los más frecuentes la propia esquizofrenia como evento adverso, reportada en el 8.8% de los casos, y el trastorno psicótico en el 1.5%. Los TEAEs con incidencia igual o superior al 5% fueron esquizofrenia (11.6%), insomnio (8.6%), aumento de peso (7.8%), cefalea (6.4%) y agitación (5.4%), siendo la mayoría de ellos de severidad leve o moderada.

Uno de los aspectos más vigilados con los antipsicóticos atípicos es el impacto metabólico. En este estudio, el incremento medio en el peso corporal desde el inicio fue de 1.3 kg a la semana 26 y de 2.1 kg a la semana 52, sin que se identificaran hallazgos clínicamente relevantes en prolactina, lípidos, glucosa ni prolongación del intervalo QT. Este perfil metabólico es considerado favorable en comparación con otros antipsicóticos de segunda generación como olanzapina o clozapina, aunque el aumento progresivo de peso a lo largo del año de seguimiento merece monitorización continua en la práctica clínica.
Para la agitación asociada a la demencia de Alzheimer trae 3 estudios.
El primero, Estudio 283 (NCT01862640), fue un ensayo de 12 semanas con 433 pacientes aleatorizados a brexpiprazol 2 mg, 1 mg o placebo. Solo la dosis de 2 mg alcanzó significancia estadística frente a placebo en la puntuación total del CMAI (diferencia ajustada: −3.77 puntos; IC 95%: −7.38 a −0.17; p = 0.040), mientras que la dosis de 1 mg no mostró separación significativa (p = 0.90). Un resultado marginalmente significativo que casi tocaba el cero por su límite superior.

El segundo, Estudio 284 (NCT01922258), de dosis flexible (0.5–2 mg) con 270 pacientes, fue directamente el más débil: el endpoint primario no alcanzó significancia estadística en el análisis principal, y el resultado positivo emergió únicamente de un análisis post hoc no prespecificado del subgrupo que llegó a la dosis de 2 mg.
El tercero y más robusto, Estudio 213 (NCT03548584), fue el estudio confirmatorio con 345 pacientes aleatorizados 2:1 a brexpiprazol (2 o 3 mg) o placebo, enriqueciendo la muestra hacia pacientes con agitación más grave. Brexpiprazol mostró una reducción media de 22.6 puntos en el CMAI frente a 17.6 puntos con placebo (p = 0.003), siendo este el estudio determinante para la aprobación.
Estos estudios tienen un reparo que es que una diferencia estadísticamente significativa no equivale a una diferencia clínicamente relevante. En una escala de 174 puntos, la diferencia máxima observada entre brexpiprazol y placebo fue de apenas 5.3 puntos, muy por debajo del umbral de 17 puntos que los expertos consideran como indicativo de un cambio real en el mundo clínico. A esto se suma que el propio estudio 2 falló en su endpoint primario y que en el estudio confirmatorio la diferencia entre grupos, aunque estadísticamente significativa, fue numéricamente modesta.
La segunda crítica para estos estudios es de seguridad. El fármaco aumentó el riesgo de muerte cuatro veces comparado con placebo, una señal que numéricamente superó el aumento observado con otros antipsicóticos en ensayos previos. El fabricante argumentó que la tasa absoluta de muertes era menor que en ensayos históricos, pero los críticos señalaron que esto se debía a que los pacientes de los ensayos de brexpiprazol eran en promedio siete años más jóvenes y más sanos que los incluidos en los ensayos anteriores, lo que hace la comparación metodológicamente ventajosa por diseño.

El programa clínico de brexpiprazol para la indicación de trastorno depresivo mayor (TDM) adyuvante se basó en tres ensayos fase 3 de diseño similar, todos publicados entre 2015 y 2018.

El primero es Pyxis (NCT01360645), un ensayo de 6 semanas de duración en el que pacientes adultos con TDM e inadecuada respuesta a 1–3 antidepresivos previos fueron randomizados a brexpiprazol 2 mg/día adyuvante o placebo adyuvante tras 8 semanas de tratamiento antidepresivo abierto prospectivo. El endpoint primario fue el cambio desde el inicio hasta la semana 6 en la puntuación total del MADRS. Brexpiprazol redujo la puntuación MADRS en −8.36 puntos vs −5.15 puntos con placebo (p = 0.0002), con una diferencia de 3.21 puntos entre grupos. Los eventos adversos más comunes fueron aumento de peso (8.0% brexpiprazol vs 3.1% placebo) y acatisia (7.4% vs 1.0%).
El segundo es Polaris (NCT01360632), con un diseño idéntico pero comparando brexpiprazol en dos dosis (3 mg y 1 mg) frente a placebo. La dosis de 3 mg mostró una reducción media del MADRS de 8.3 puntos vs 6.4 puntos con placebo, con una diferencia entre grupos de aproximadamente 1.95 puntos. La dosis de 1 mg no demostró diferencia significativa respecto a placebo.

El tercero es Sirius (NCT02196506), un ensayo con brexpiprazol 2 mg adyuvante de diseño análogo, que también mostró separación estadísticamente significativa frente a placebo en la puntuación MADRS a la semana 6.
Los tres ensayos comparten un diseño muy específico de enriquecimiento de muestra: todos los pacientes recibieron 8 semanas de antidepresivo abierto y solo aquellos que persistían con respuesta inadecuada eran aleatorizados a la fase doble ciego de 6 semanas, lo que selecciona una población especialmente refractaria al tratamiento antidepresivo previo.

En cuanto al perfil de seguridad en los tres ensayos pivotales, brexpiprazol adyuvante fue asociado con mayor tasa de acatisia, insomnio, inquietud, somnolencia y aumento de peso comparado con placebo, así como con mayor tasa de discontinuación global.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir:

En cuanto a la indicación trastorno depresivo mayor:
Allegar estudios clínicos con comparador activo y mayor tiempo de seguimiento ya que los estudios actuales son comparativos con placebo y de tan solo 6 semanas de seguimiento donde no se puede evaluar seguridad y eficacia adecuada en una enfermedad de larga data.

En cuanto a la indicación agitación en Alzheimer:

Allegar estudios clínicos a largo plazo de seguridad y eficacia ya que en los estudios allegados se encontró alerta de aumento de mortalidad; explicar si los resultados de los objetivos primarios de los estudios son clínicamente relevantes.

En cuanto a la indicación en esquizofrenia:
Allegar estudios clínicos adicionales con mayor tiempo de seguimiento y comparador activo dadas las alternativas disponibles en el mercado y justificar las limitaciones metodológicas y falta de consistencia de los resultados descritas anteriormente.

Adicionalmente, la Sala recomienda requerir al interesado allegar demostración de bioequivalencia versus el medicamento utilizado en los estudios que soportan las indicaciones propuestas, teniendo en cuenta que no presenta estudios propios y la complejidad farmacocinética del principio activo.

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

1). Se solicita establecer una propuesta de farmacovigilancia adicional para evaluar la seguridad del producto en la etapa poscomercialización.

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

3.1.1.9 CAUQUENOR 2mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20294960
Radicado : 20241295835
Fecha : 15/11/2024
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S

Composición:
Cada comprimido recubierto contiene: Brexpiprazol 2 mg.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto.

Indicaciones:
Cauquenor está indicado para:
- Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y niños a partir de los 13 años.
- Terapia adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos.
- Tratamiento de la agitación asociada con la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer.

Cauquenor no está indicado como tratamiento PRN (“según sea necesario”) para la agitación asociada con la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión PRO SCM46017-16/02/2024 allegado mediante radicado 20241295835.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241295770 se solicita evaluación farmacológica para el producto Brexpiprazol (Cauquenor ®) 2 mg comprimido recubierto; asimismo, solicita aprobación de inserto versión PRO SCM46017-16/02/2024 allegado mediante Radicado 20241295835.

El interesado presenta estudios preclínicos que soportan la utilización del principio activo en seres humanos.

Como evidencia para la indicación tratamiento de la esquizofrenia en adultos y niños a partir de los 13 años el interesado nos trae el estudio *Safety and Tolerability of Brexpiprazole in Adolescents With Schizophrenia: A Long-Term, Open-Label Study*, publicado en JAACAP Open en mayo de 2024 por Atkinson y colaboradores (NCT03238326), fue diseñado para caracterizar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de brexpiprazol como tratamiento de mantenimiento en adolescentes con esquizofrenia.
Se incluyeron adolescentes de 13 a 17 años con diagnóstico confirmado de esquizofrenia según DSM-5, de los cuales el 52.7% eran mujeres y el 79.9% de raza blanca. El diseño fue multicéntrico, de brazo único, abierto y ambulatorio, con una duración total de 24 meses, en el que los pacientes recibieron brexpiprazol oral en dosis flexibles de 1 a 4 mg una vez al día, ajustadas según respuesta clínica y tolerabilidad.

Al momento del análisis intermedio, 169 pacientes habían ingresado al estudio: 114 (67.5%) continuaban en tratamiento activo, 23 (13.6%) habían completado los 24 meses completos, y 32 (18.9%) habían abandonado, siendo la causa más frecuente el retiro voluntario del propio paciente. Los endpoints primarios del estudio fueron la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs), su clasificación por severidad, los TEAEs graves y los eventos adversos que condujeron a la discontinuación del tratamiento.

En cuanto a los resultados de seguridad, de los 167 pacientes en la muestra de seguridad, el 56.9% reportó al menos un TEAE, siendo los más frecuentes somnolencia (10.2%), cefalea (9.0%), aumento de peso (9.0%) y nasofaringitis (6.6%), con la mayoría de los eventos clasificados como leves o moderados en severidad. Los síntomas extrapiramidales se reportaron en 11 pacientes (6.6%) y solo 2 pacientes (1.2%) experimentaron un TEAE grave, siendo la tasa de discontinuación por eventos adversos de apenas 1.2%, una cifra notablemente favorable frente a otros antipsicóticos usados en esta misma población. Un hallazgo que merece atención especial es el del peso corporal: 1 de cada 5 pacientes ganó más peso del esperado para su edad y sexo en comparación con el crecimiento normal, por lo que el estudio recomienda monitorización cuidadosa diferenciando el aumento farmacológico del fisiológico propio del desarrollo adolescente. No se reportaron muertes ni eventos cardiovasculares graves durante el período analizado. En cuanto a la eficacia, evaluada como endpoint secundario, se observaron mejoras sostenidas en la puntuación total de la PANSS y en la CGI-S a lo largo del seguimiento, aunque al tratarse de un estudio abierto sin control, estos datos son orientativos y no permiten establecer causalidad con el mismo rigor que un ensayo aleatorizado.

El estudio *Efficacy and Safety of Brexpiprazole (OPC-34712) as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*, publicado en el International Journal of Neuropsychopharmacology en enero de 2017 por Fleischhacker y colaboradores (NCT01668797), fue el primer ensayo controlado a largo plazo diseñado específicamente para demostrar si brexpiprazol es eficaz como tratamiento de mantenimiento en adultos con esquizofrenia, complementando así la evidencia previa proveniente de estudios en fase aguda de la enfermedad.

Se trató de un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, llevado a cabo en 49 centros de 7 países: Estados Unidos incluyendo Puerto Rico (36% de los pacientes aleatorizados), Ucrania (21%), Serbia (16%), Malasia (10%), Rumanía (8%), Colombia (6%) y Turquía (2%). El diseño incluyó tres fases consecutivas: primero una fase de conversión de 1 a 4 semanas en la que los pacientes con exacerbación aguda de síntomas psicóticos fueron convertidos a brexpiprazol en dosis de 1 a 4 mg/día; luego una fase de estabilización simple ciego de 12 semanas; y finalmente, los pacientes que cumplieron criterios de estabilidad durante esas 12 semanas fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir brexpiprazol a su dosis de estabilización o placebo durante hasta 52 semanas en doble ciego. El endpoint primario de eficacia fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recaída inminente, evaluado mediante criterios predefinidos.
De los 524 pacientes que ingresaron al estudio, 202 lograron estabilizarse con brexpiprazol y fueron aleatorizados: 97 al grupo brexpiprazol y 105 al grupo placebo. Este número relativamente reducido de aleatorizados respecto al total reclutado refleja la rigurosidad de los criterios de estabilización exigidos, que funcionan como un filtro de enriquecimiento de la muestra.

La eficacia fue demostrada en un análisis intermedio preespecificado realizado tras 45 eventos, lo que llevó a la terminación anticipada del ensayo. El análisis final mostró que el tiempo hasta la recaída inminente fue significativamente más prolongado con brexpiprazol comparado con placebo (p < 0.0001), HR 0.292 (IC 95%: 0.156–0.548), lo que indica que el riesgo de recaída fue aproximadamente 3 veces menor con brexpiprazol que con placebo. La proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de recaída inminente fue del 13.5% con brexpiprazol y del 38.5% con placebo (p < 0.0001), con una dosis media al último registro de 3.6 mg. El número necesario a tratar (NNT) derivado de estos datos fue de 4 (IC 95%: 3–8), lo que representa una magnitud de efecto clínicamente significativa.

En cuanto al perfil de seguridad, durante la fase de estabilización, el 57.5% de los pacientes (267/464) experimentó al menos un TEAE, siendo los más frecuentes insomnio, acatisia, agitación, esquizofrenia como evento adverso, aumento de peso y cefalea, todos reportados en al menos el 5% de los pacientes. Durante la fase de mantenimiento doble ciego, el 43.3% de los pacientes en el grupo brexpiprazol reportó al menos un TEAE, comparado con el 55.8% en el grupo placebo, sin que ningún TEAE individual alcanzara una incidencia ≥5% con mayor frecuencia en el grupo brexpiprazol que en el placebo. La mayoría de los TEAEs fueron de severidad leve o moderada. Un hallazgo metabólico que merece atención particular fue que la incidencia de un aumento ≥50 mg/dL en triglicéridos en ayunas fue mayor en el grupo brexpiprazol (16.3%) que en el grupo placebo (7.4%), así como la proporción de pacientes con un desplazamiento de triglicéridos en ayunas de normal a alto (7.0% vs. 0.0%), lo cual constituye una señal metabólica que debe monitorizarse en la práctica clínica. Solo se reportó una muerte durante el estudio, ocurrida en la fase de estabilización y debida a una herida de bala no autoinfligida, considerada no relacionada con el tratamiento.

El estudio *A Long-Term, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Brexpiprazole as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia*, publicado por Forbes y colaboradores (NCT01397786), fue diseñado para responder una pregunta clínica fundamental en el tratamiento de la esquizofrenia: ¿es brexpiprazol seguro y tolerable cuando se usa durante períodos prolongados de hasta un año en la vida real? Los estudios controlados a corto plazo habían demostrado su eficacia en la fase aguda, pero la práctica clínica exige evidencia de lo que ocurre con el paciente mes a mes durante el tratamiento sostenido.

Se trató de un estudio fase 3, multicéntrico y abierto de 52 semanas, en el que los pacientes podían ingresar de dos formas: como continuación directa desde tres estudios fase 3 previos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, o como pacientes de novo no participantes en los estudios anteriores. La dosis fue flexible entre 1 y 4 mg/día, ajustada según respuesta clínica y tolerabilidad. El estudio fue posteriormente enmendado para reducir la duración a 26 semanas hacia el final del reclutamiento.

La población estudiada fueron adultos con esquizofrenia diagnosticada según criterios DSM, que ya habían demostrado cierta estabilidad o respuesta al tratamiento antipsicótico, lo que la convierte en una muestra representativa del paciente crónico ambulatorio que el clínico trata habitualmente en consulta. En total se enrolaron 1.072 pacientes, de los cuales 952 participaron en la versión de 52 semanas y 120 en la versión de 26 semanas. El 47.4% completó el estudio. La tasa de finalización inferior al 50% es un dato relevante que refleja la naturaleza compleja y difícil de retener de esta población, aunque es consistente con lo observado en estudios similares con otros antipsicóticos.

El endpoint primario fue la frecuencia y severidad de los eventos adversos emergentes del tratamiento, lo que refleja que el foco central del estudio era la seguridad y no la eficacia, la cual fue evaluada únicamente como objetivo secundario mediante la PANSS y la escala de funcionamiento personal y social PSP. En cuanto a los resultados de seguridad, el 14.6% de los pacientes que recibieron al menos una dosis de brexpiprazol discontinuó el tratamiento por eventos adversos emergentes, siendo los más frecuentes la propia esquizofrenia como evento adverso, reportada en el 8.8% de los casos, y el trastorno psicótico en el 1.5%. Los TEAEs con incidencia igual o superior al 5% fueron esquizofrenia (11.6%), insomnio (8.6%), aumento de peso (7.8%), cefalea (6.4%) y agitación (5.4%), siendo la mayoría de ellos de severidad leve o moderada.

Uno de los aspectos más vigilados con los antipsicóticos atípicos es el impacto metabólico. En este estudio, el incremento medio en el peso corporal desde el inicio fue de 1.3 kg a la semana 26 y de 2.1 kg a la semana 52, sin que se identificaran hallazgos clínicamente relevantes en prolactina, lípidos, glucosa ni prolongación del intervalo QT. Este perfil metabólico es considerado favorable en comparación con otros antipsicóticos de segunda generación como olanzapina o clozapina, aunque el aumento progresivo de peso a lo largo del año de seguimiento merece monitorización continua en la práctica clínica.
Para la agitación asociada a la demencia de Alzheimer trae 3 estudios.

El primero, Estudio 283 (NCT01862640), fue un ensayo de 12 semanas con 433 pacientes aleatorizados a brexpiprazol 2 mg, 1 mg o placebo. Solo la dosis de 2 mg alcanzó significancia estadística frente a placebo en la puntuación total del CMAI (diferencia ajustada: −3.77 puntos; IC 95%: −7.38 a −0.17; p = 0.040), mientras que la dosis de 1 mg no mostró separación significativa (p = 0.90). Un resultado marginalmente significativo que casi tocaba el cero por su límite superior.

El segundo, Estudio 284 (NCT01922258), de dosis flexible (0.5–2 mg) con 270 pacientes, fue directamente el más débil: el endpoint primario no alcanzó significancia estadística en el análisis principal, y el resultado positivo emergió únicamente de un análisis post hoc no prespecificado del subgrupo que llegó a la dosis de 2 mg.

El tercero y más robusto, Estudio 213 (NCT03548584), fue el estudio confirmatorio con 345 pacientes aleatorizados 2:1 a brexpiprazol (2 o 3 mg) o placebo, enriqueciendo la muestra hacia pacientes con agitación más grave. Brexpiprazol mostró una reducción media de 22.6 puntos en el CMAI frente a 17.6 puntos con placebo (p = 0.003), siendo este el estudio determinante para la aprobación.
Estos estudios tienen un reparo que es que una diferencia estadísticamente significativa no equivale a una diferencia clínicamente relevante. En una escala de 174 puntos, la diferencia máxima observada entre brexpiprazol y placebo fue de apenas 5.3 puntos, muy por debajo del umbral de 17 puntos que los expertos consideran como indicativo de un cambio real en el mundo clínico. A esto se suma que el propio estudio 2 falló en su endpoint primario y que en el estudio confirmatorio la diferencia entre grupos, aunque estadísticamente significativa, fue numéricamente modesta.
La segunda crítica para estos estudios es de seguridad. El fármaco aumentó el riesgo de muerte cuatro veces comparado con placebo, una señal que numéricamente superó el aumento observado con otros antipsicóticos en ensayos previos. El fabricante argumentó que la tasa absoluta de muertes era menor que en ensayos históricos, pero los críticos señalaron que esto se debía a que los pacientes de los ensayos de brexpiprazol eran en promedio siete años más jóvenes y más sanos que los incluidos en los ensayos anteriores, lo que hace la comparación metodológicamente ventajosa por diseño.
El programa clínico de brexpiprazol para la indicación de trastorno depresivo mayor (TDM) adyuvante se basó en tres ensayos fase 3 de diseño similar, todos publicados entre 2015 y 2018.

El primero es Pyxis (NCT01360645), un ensayo de 6 semanas de duración en el que pacientes adultos con TDM e inadecuada respuesta a 1–3 antidepresivos previos fueron randomizados a brexpiprazol 2 mg/día adyuvante o placebo adyuvante tras 8 semanas de tratamiento antidepresivo abierto prospectivo. El endpoint primario fue el cambio desde el inicio hasta la semana 6 en la puntuación total del MADRS. Brexpiprazol redujo la puntuación MADRS en −8.36 puntos vs −5.15 puntos con placebo (p = 0.0002), con una diferencia de 3.21 puntos entre grupos. Los eventos adversos más comunes fueron aumento de peso (8.0% brexpiprazol vs 3.1% placebo) y acatisia (7.4% vs 1.0%).
El segundo es Polaris (NCT01360632), con un diseño idéntico pero comparando brexpiprazol en dos dosis (3 mg y 1 mg) frente a placebo. La dosis de 3 mg mostró una reducción media del MADRS de 8.3 puntos vs 6.4 puntos con placebo, con una diferencia entre grupos de aproximadamente 1.95 puntos. La dosis de 1 mg no demostró diferencia significativa respecto a placebo.

El tercero es Sirius (NCT02196506), un ensayo con brexpiprazol 2 mg adyuvante de diseño análogo, que también mostró separación estadísticamente significativa frente a placebo en la puntuación MADRS a la semana 6.

Los tres ensayos comparten un diseño muy específico de enriquecimiento de muestra: todos los pacientes recibieron 8 semanas de antidepresivo abierto y solo aquellos que persistían con respuesta inadecuada eran aleatorizados a la fase doble ciego de 6 semanas, lo que selecciona una población especialmente refractaria al tratamiento antidepresivo previo.

En cuanto al perfil de seguridad en los tres ensayos pivotales, brexpiprazol adyuvante fue asociado con mayor tasa de acatisia, insomnio, inquietud, somnolencia y aumento de peso comparado con placebo, así como con mayor tasa de discontinuación global.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir:

En cuanto a la indicación trastorno depresivo mayor:
Allegar estudios clínicos con comparador activo y mayor tiempo de seguimiento ya que los estudios actuales son comparativos con placebo y de tan solo 6 semanas de seguimiento donde no se puede evaluar seguridad y eficacia adecuada en una enfermedad de larga data.
En cuanto a la indicación agitación en Alzheimer:
Allegar estudios clínicos a largo plazo de seguridad y eficacia ya que en los estudios allegados se encontró alerta de aumento de mortalidad; explicar si los resultados de los objetivos primarios de los estudios son clínicamente relevantes.

En cuanto a la indicación en esquizofrenia:
Allegar estudios clínicos adicionales con mayor tiempo de seguimiento y comparador activo dadas las alternativas disponibles en el mercado y justificar las limitaciones metodológicas y falta de consistencia de los resultados descritas anteriormente.

Adicionalmente, la Sala recomienda requerir al interesado allegar demostración de bioequivalencia versus el medicamento utilizado en los estudios que soportan las indicaciones propuestas, teniendo en cuenta que no presenta estudios propios y la complejidad farmacocinética del principio activo.

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

1). Se solicita establecer una propuesta de farmacovigilancia adicional para evaluar la seguridad del producto en la etapa poscomercialización.

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

3.1.1.10 VONJO®

Expediente : 20297452
Radicado : 20241327963 / 20251340261
Fecha : 19/11/2025
Interesado : PINT PHARMA GMBH

Composición: Cada cápsula de gelatina dura contiene 100 mg de Pacritinib.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:
Tratamiento de adultos con mielofibrosis (MF) primaria o secundaria (post-policitemia vera o post-trombocitemia esencial) de riesgo intermedio o alto con un recuento de plaquetas inferior a 50 × 10^9 /L.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1 de octubre 2025 allegado mediante radicado 20251340261
- Información para Prescribir versión 1 de octubre 2025 allegado mediante radicado 20251340261

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicados 20241327963 / 20251340261, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, encuentra que el interesado solicita aprobación de evaluación farmacológica, Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, para el producto pacritinib (Vonjo®) 100 mg cápsula. Asimismo, solicita aprobación de inserto versión 1 de octubre 2025 y la información para Prescribir versión 1 de octubre 2025 allegados mediante Radicado 20251340261, en la indicación *"Tratamiento de adultos con mielofibrosis (MF) primaria o secundaria (post-policitemia vera o post-trombocitemia esencial) de riesgo intermedio o alto con un recuento de plaquetas inferior a 50 × 109 /L".*

Presenta datos del programa de estudios preclínicos para SB1518 (pacritinib), que incluyó estudios *in vitro* en múltiples líneas celulares con sobreexpresión tumoral y modelos dependientes de JAK2 (como MV4-11, BaF3-JAK2V617F y SET-2), donde se evaluaron efectos sobre proliferación, señalización intracelular, biomarcadores de la vía JAK2 y actividad enzimática, incluyendo perfiles de selectividad frente a otras

quinasas como CDK4. En modelos *in vivo*, se realizaron estudios de eficacia antitumoral en modelos murinos de neoplasias hematológicas y tumores sólidos (incluyendo modelos tipo enfermedad mieloproliferativa y xenoinjertos), así como comparaciones de esquemas de dosificación (una vs dos veces al día), evidenciando actividad farmacológica.

De manera paralela, se llevó a cabo una caracterización toxicológica completa, que incluyó estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica, toxicidad con dosis única y repetidas, así como evaluación de toxicidad reproductiva y embriofetal, sin hallazgos relevantes. Los estudios de genotoxicidad no evidenciaron efectos mutagénicos ni clastogénicos, incluyendo pruebas de micronúcleo con dosis de hasta 1500 mg/kg. En cuanto a la carcinogenicidad, los estudios a largo plazo (hasta 2 años) no mostraron incremento en la incidencia de neoplasias con la dosis máxima tolerada.

En conjunto, los resultados preclínicos no evidenciaron señales de seguridad que limitaran el desarrollo clínico, y dieron paso a los estudios en humanos.

El desarrollo clínico comprendió once estudios de farmacología clínica (PAC101, PAC102, PAC103, PAC104, PAC105, PAC106, PAC107, PAC108, PAC109, SB1518-2010-004 y SB1518- 2010-006), lo cual incluyó estudios de biodisponibilidad, bioequivalencia entre la formulación para los estudios de fase 3 la fórmula comercial, farmacocinética de dosis única, proporcionalidad de dosis y de variabilidad intersujetos, interacción con los alimentos, al igual que con los medicamentos rifampicina, claritromicina, digoxina, cafeína, midazolam, omeprazol, rosuvastatina, metformina, bosentan y fluconazol. También se evaluó la seguridad en pacientes con enfermedad hepática, falla renal y efectos en el ritmo cardiaco. Con la dosis de 400 mg de pacritinib se pudo evidenciar que rifampicina se comportó como inductor de la CYP450 disminuyendo la AUC medio en 87%. Igualmente se encontró que con falla renal se incrementa las concentraciones plasmáticas del medicamento, resultado contrario con pacientes con insuficiencia hepática. Con respecto al QT se observó un ligero acortamiento en 7,2 ms a las 6 h concordante con la Cmax. El análisis de exposición-seguridad para pacritinib encontró relación exposición-respuesta con los EAs GI (incluyendo diarrea, náuseas y vómitos), anemia, sangrado y hemorragia, y trombocitopenia.

También se realizaron estudios de fase 1/2 y de fase 2 en pacientes con mielofibrosis (MF) y neoplasias linfoides avanzadas (SB15182007-001-, SB1518- 2007-002, SB1518-2008-003, SB1518-2010-005 y PAC203 fase 2). Estos estudios incluyeron evaluaciones de escalamiento de dosis, eficacia, seguridad y toxicidad preliminar, que permitieron seleccionar dosis de 400 mg, farmacocinética y datos de seguridad favorables en las variables evaluadas.

Dentro de los estudios de fase 3, se encuentran:

1. **Estudio NCT01773187 (PERSIST1)** ***A Randomized Controlled Phase 3 Study of Oral Pacritinib Versus Best Available Therapy in Patients with Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis*****.**

Ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado, comparó pacritinib 400 mg por vía oral una vez al día frente a best available therapy (BAT) en pacientes con mielofibrosis primaria, pos-policitemia vera o pos trombocitemia esencial. La aleatorización fue 2:1. En total se aleatorizaron 327 pacientes, de los cuales 220 fueron asignados a pacritinib y 107 a BAT; en seguridad, BAT incluyó 106 pacientes tratados, porque uno se retiró antes de recibir tratamiento. El desenlace primario fue la proporción de pacientes con reducción del volumen esplénico ≥35% a la semana 24, medida por resonancia o tomografía con lectura central ciega.

Se trató de un estudio de superioridad, con análisis principal por intención de tratar. La hipótesis fue demostrar una mayor tasa de respuesta esplénica con pacritinib frente a BAT. La evaluación del bazo se hizo por imagen central revisada de manera ciega. El estudio permitió cruce desde BAT a pacritinib, y de hecho 84,1% de los pacientes del brazo BAT cruzaron a pacritinib, principalmente alrededor de la semana 24.

Ingresaron pacientes con mielofibrosis de riesgo intermedio 1, intermedio 2 o alto según Passamonti 2010, con esplenomegalia palpable ≥5 cm, carga sintomática relevante definida por el puntaje total de síntomas (TSS) >13 medida con la herramienta Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score (MPN-SAF TSS 2.0), sin contar la pregunta de inactividad, y con función hematológica, hepática y renal suficiente. Se aceptaron pacientes dependientes de transfusión de glóbulos rojos o plaquetas. También se exigió no haber recibido radioterapia esplénica reciente, haber suspendido la terapia previa para mielofibrosis en las semanas exigidas por protocolo y no estar embarazada ni lactando, con compromiso de anticoncepción efectiva cuando correspondiera.

La BAT no fue un único comparador fijo sino la terapia elegida por el médico tratante, con exclusión de inhibidores JAK. La BAT más usada fue hidroxiurea, administrada en 60 de 106 pacientes tratados, 56,6%. Además, 27 pacientes, 25,5%, recibieron únicamente observación. El resto recibió una mezcla heterogénea de agentes, entre ellos prednisona 6,6%, interferón alfa 6,6%, talidomida 5,7%, danazol 3,8%, prednisolona 3,8%, entre otros.

A la semana 24, el desenlace primario de reducción del volumen esplénico ≥35% se alcanzó en 42/220 pacientes, 19,1%, en el brazo pacritinib, frente a 5/107, 4,7%, en el brazo BAT, con p=0,0003 en la población ITT. En la población evaluable, las tasas

fueron 25,0% frente a 5,9%, con p=0,0001. La duración mediana de la respuesta esplénica ≥35% con pacritinib fue de 34,3 semanas, IC95% 24,1 a 48,4.

La reducción de la TSS ≥50% a la semana 24 en ITT fue de 19,0% con pacritinib frente a 10,4% con BAT, sin diferencia estadísticamente significativa, p=0,24. En la población evaluable, la diferencia sí fue significativa: 35,8% frente a 13,9%, p=0,029. En un análisis combinado de 6 síntomas comunes entre versiones del cuestionario, la respuesta ≥50% a la semana 24 fue 24,5% con pacritinib frente a 6,5% con BAT, p<0,0001. En el subgrupo dependiente de transfusión eritrocitaria al inicio, la independencia transfusional se observó en 25,0% de los pacientes con pacritinib frente a 0% con BAT, p=0,043. En pacientes con hemoglobina basal <10 g/dL y sin transfusión, la hemoglobina mediana aumentó de 9,1 a 10,4 g/dL con pacritinib, p=0,017, mientras que en BAT cambió de 9,2 a 9,5 g/dL, p=0,18.

La supervivencia global a 24 semanas fue 95% con pacritinib, IC95% 91% a 97%, frente a 97% con BAT, IC95% 92% a 99%, no hubo diferencia significativa. En el análisis ITT primario, el hazard ratio (HR) para supervivencia global fue 1,36, IC95% 0,89 a 2,09. En un análisis exploratorio ajustado por factores pronósticos basales, el HR fue 1,22, IC95% 0,79 a 1,88. En cuanto a leukemia-free survival, el protocolo la contempló como desenlace, no se presentan resultados maduros y detallados para ese desenlace.

En cuanto a la seguridad, 220 sujetos recibieron tratamiento con pacritinib durante una mediana de 68 semanas. Los sujetos recibieron BAT durante una mediana de 25,7 semanas, principalmente como resultado del cambio a pacritinib en la semana 24 y después, según el protocolo. El mismo interesado anuncia que las comparaciones de las incidencias de eventos adversos son confusas debido a las diferencias en las medianas de duración de los tratamientos pacritinib y BAT, y al impacto potencial debido al uso de la espera vigilante como tratamiento BAT.
Los eventos adversos emergentes al tratamiento (TEAs) para pacritinib fue del 94,1% vs BAT 76,4%. Los TEAE relacionado con la suspensión del estudio fue 22,7% (50) pacritinib vs 2,8% (3) BAT. Los TEAE con desenlace muerte fue 12,3% (27) pacritinib vs 2,8% (3) BAT.
La incidencia de EAs graves, potencialmente mortales o mortales en los grupos de pacritinib y BAT fue mayor en los grupos de alto riesgo (84,3% y 71,4%, respectivamente), al igual que la incidencia de EAS (71,9% y 50,0%, respectivamente) y la incidencia de TEAEs con resultado de muerte (15,6% y 7,1%, respectivamente).
Aproximadamente el 38% de los sujetos de BAT fueron tratados con algún tipo de espera vigilante, y aproximadamente el 25% fueron tratados sólo con espera vigilante y no recibieron tratamiento farmacológico, lo que podría contribuir a sesgar las incidencias de EAET.

Los eventos adversos totales más frecuentes con pacritinib, a través de la semana 24 o hasta la suspensión inicial, fueron: diarrea 54,5%, náuseas 27,3%, anemia 23,6%,

trombocitopenia 16,8% y vómito 16,4%. Después siguieron fatiga 10,0% y dolor abdominal 9,5%. En comparación, BAT mostró menor diarrea y náuseas, pero cifras no muy distintas para anemia y trombocitopenia. Los eventos adversos serios más frecuentes con pacritinib, durante las primeras 24 semanas, los siguientes: anemia 4,5%, falla cardiaca 2,3%, pirexia 1,8% y neumonía 1,8%. En BAT, los serios más frecuentes fueron anemia 4,7%, sepsis 1,9% y disnea 1,9%. Además, se observaron eventos de sangrado de cualquier grado en 19,5% con pacritinib frente a 18,9% con BAT; los sangrados grado 3 a 4 en las primeras 24 semanas fueron 3,2% frente a 1,9%. Los eventos cardiacos de cualquier grado fueron 20,0% frente a 20,8%, y los grado 3 a 4 8,2% frente a 5,7%.

Cabe señalar que se detectó en 12 pacientes tratados con pacritinib se encontró prolongación del QTc, dos de ellos suspendieron la terapia y los demás se les hizo educción de dosis.

La calidad de vida se evaluó de manera indirecta a través del instrumento MPN-SAF TSS 2.0, se observaron reducciones en síntomas característicos de la mielofibrosis como la fatiga, la sensación de plenitud abdominal precoz relacionada con la esplenomegalia, el dolor abdominal, la sudoración nocturna, el prurito y el malestar general. Aunque la proporción de pacientes con reducción ≥50% del puntaje total de síntomas no alcanzó significancia estadística en el análisis por intención de tratar a la semana 24, sí se evidenció una diferencia significativa en la población evaluable y en análisis complementarios de síntomas.

2. **Estudio NCT02055781 PAC326 (PERSIST2). Phase 3, randomized, controlled study to evaluate the safety and efficacy of oral pacritinib compared to Best Available Therapy (BAT) in patients with thrombocytopenia and primary or secondary mielofibrosis.**

El estudio PERSIST-2 fue un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado, diseñado para comparar la eficacia y seguridad de pacritinib frente a best available therapy (BAT), en pacientes con mielofibrosis primaria o secundaria y trombocitopenia basal. Los pacientes fueron asignados en una relación 1:1:1 a tres brazos: pacritinib 400 mg una vez al día, pacritinib 200 mg dos veces al día y BAT. El solicitante informa que el estudio fue interrumpido de forma anticipada por una suspensión clínica impuesta por la FDA, lo que redujo el tamaño efectivo del análisis de semana 24 y limitó la madurez de los desenlaces de tiempo a evento. Una vez se hizo efectiva la suspensión, todos los sujetos fueron notificados de estas medidas y se les indicó suspender inmediatamente el tratamiento con pacritinib. Los pacientes acudieron nuevamente al centro clínico para la visita de terminación y el seguimiento a 30 días, conforme al cronograma de evaluaciones.

Los criterios de inclusión principales fueron: mielofibrosis primaria o secundaria de riesgo intermedio 1, intermedio 2 o alto según Dynamic International Prognostic

Scoring System (DIPSS), recuento plaquetario ≤100 × 10⁹/L, esplenomegalia palpable ≥5 cm por debajo del reborde costal izquierdo y carga sintomática significativa, definida como TSS ≥13 en el MPN-SAF TSS 2.0. Además, se exigió ECOG 0 a 3, blastos en sangre periférica <10%, neutrófilos absolutos >0,5 × 10⁹/L, función hepática y renal adecuadas y expectativa de vida de al menos 6 meses. Se permitió tratamiento previo con 1 o 2 inhibidores JAK. Se excluyeron pacientes con sangrado activo que requiriera hospitalización o anormalidades cardiacas significativas recientes.

Se aleatorizaron 311 pacientes: 104 (33,4%) a pacritinib 400 mg una vez al día, 107 (34,4%) a pacritinib 200 mg dos veces al día y 100 (32,1%) a BAT. En la población tratada, un paciente del brazo BID y dos del brazo BAT no recibieron tratamiento y quedaron fuera del análisis de seguridad. La BAT no fue uniforme: los comparadores más usados fueron ruxolitinib 45%, hidroxiurea 19%, prednisona o prednisolona 13%, y 19% recibieron únicamente observación. En el subgrupo con plaquetas basales <50 × 10⁹/L, los agentes más comunes en BAT fueron ruxolitinib 39%, observación 32% e hidroxiurea 26%.

Dentro de las características de la población, el grupo de pacientes que recibió pacritinib QD y BID con la mutación JAK2v617F fue de 60 (80%) y 59 (79,7%) respectivamente, para un total de 119 (79,9%).

En la población ITT evaluable a semana 24, para el desenlace de reducción del volumen esplénico ≥35% la combinación de ambos brazos de pacritinib, pacritinib QD y pacritinib BID se obtuvo reducción en el 18;1% (27/149, IC95%: 12,3 a 25,3); 14,7% (11/75; IC95%: 7,6 a 24,7) y 21,6% (16/74, IC 95% 12,9 a 32,7) de pacientes, respectivamente, frente al 2,8% (2/72) de pacientes en el brazo BAT (p=0,001).

En los pacientes con riesgo intermedio 1, 2 y alto riesgo, la reducción del tamaño del bazo ≥35%, los resultados también fueron favorables con diferencias estadísticamente significativas en los brazos de pacritinib frente el grupo BAT.

En el grupo de pacientes con mutación JAK2617F la reducción del tamaño del bazo ≥35% para los brazos pacritinib QD & BID, pacritinib QD y pacritinib BID fue del 18,5%, 13,3% y 23,7%, frente a 3,9% del brazo comparador BAT. En el grupo de pacientes que no expresaron la mutación, la reducción del tamaño del bazo ≥35% se encontró en 16,7%, 20% y 13,3% de los brazos conjuntos, QD y BID frente al 0% en el grupo BAT.

En cuanto a la reducción del puntaje total de síntomas (TSS) ≥50% a semana 24, la combinación de ambos brazos de pacritinib fue del 24,8% (37/149) frente al 13,9% (10/72) con BAT, con una diferencia que no alcanzó significación estadística en el análisis combinado, p=0,08. En el brazo pacritinib 200 mg BID sí mostró superioridad frente a BAT, 32,4% (24/74) IC95%: 22,0 a 44,3, frente al 13,9% (10/72) IC95%: 6,9 a

24,1, con p=0,01; el brazo una vez al día fue de 17% (13/75) IC95%: 9,6 a 27,8, con p=0,65 frente a BAT.

En el subgrupo de pacientes con recuentos plaquetarios basales inferiores a 50 × 109/L (pacritinib 200 mg BID (7/31) la TSS fue de 22,6% frente 12,5% (4/32) frente a BAT p nominal = 0,3372. En cuanto a la carga transfusional, entre los pacientes no independientes de transfusión al inicio, la reducción de requerimientos de glóbulos rojos a semana 24 fue 19% con pacritinib una vez al día, 22% con pacritinib dos veces al día y 9% con BAT. En pacientes con hemoglobina basal <10 g/dL, la mejoría clínica hematológica fue mayor con pacritinib BID 25% (11/44), frente al 13% (6/45) con pacritinib QD y 12% (5/41) con BAT.

La TSS modificada con 7 síntomas a proporción de pacientes del grupo combinado de pacritinib 400 mg QD + 200 mg BID que alcanzaron una reducción ≥50% en la TSS modificada fue del 30,9% (46/149 pacientes), superior a la observada con el grupo BAT (13,9% [10/72 pacientes]; p nominal=0,0079). En el brazo pacritinib 400 mg QD y pacritinib 200 mg BID la TSS modificada fue de 35,1% y 13,9%, respectivamente; en comparación con BAT, p nominal=0,0038; En el subgrupo de pacientes con recuentos plaquetarios basales inferiores a 50 × 109/L, la magnitud de la mejoría fue algo menor (8/31 [25,8%] pacientes y 3/32 [9,4%] pacientes, respectivamente; p nominal=0,1069).

La sobrevida global no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los brazos durante el periodo analizado hasta la suspensión clínica. En el brazo pacritinib 400mg QD la tasa de mortalidad fue de 14,4% (15/104), brazo pacritinib 200 BID la tasa fue de 9,3% (10/107) y en el brazo combinado de 11,8% (25/211), y para el grupo BAT de 14% (14/100). La probabilidad de supervivencia en la semana 24 fue idéntica, del 91% para ambos grupos de pacritinib y el grupo combinado de pacritinib 400 mg QD + 200 mg BID, y del 90% para el grupo BAT.

El HR frente a BAT fue 1,18, IC95% 0,57 a 2,44, para pacritinib una vez al día, y 0,68, IC95% 0,30 a 1,53, para pacritinib dos veces al día. El artículo no reporta valor p para estas comparaciones. La interpretación de supervivencia quedó limitada por el seguimiento truncado y por el cruce de pacientes desde BAT a pacritinib, que ocurrió en 50 de 98 pacientes tratados con BAT, 51%.

En el subgrupo de pacientes con recuentos plaquetarios basales inferiores a 50 x 109 /L, las tasas de mortalidad fueron de 10/52 (19.2%) pacientes para pacritinib 400 mg QD, 9/46 (19.6%) pacientes para pacritinib 200 mg BID, y 10/43 (23.3%) pacientes para el grupo BAT.

La calidad de vida se evaluó de manera indirecta mediante el MPN-SAF TSS 2.0 y la escala *Patient Global Impression of Change* o *Impresión Global de Cambio del Paciente* (PGIC). El cambio mediano porcentual del TSS a semana 24 fue de −27% con pacritinib una vez al día, −41% con pacritinib dos veces al día y −15% con BAT. Los

cambios medianos en los síntomas individuales del MPN-SAF favorecieron a pacritinib en 7 de 8 síntomas con el esquema una vez al día y en 8 de 8 síntomas con el esquema dos veces al día, frente a BAT. En la evaluación global de cambio percibido por el paciente, la proporción con respuesta de "mucho mejor" o "muchísimo mejor" fue 36% con pacritinib una vez al día, 57% con pacritinib dos veces al día y 28% con BAT.

La incidencia de los TEAEs en los brazos de tratamiento con pacritinib fue del 97,1% Vs 88,8% con BAT. Los más frecuentes en todos los grados fueron para pacritinib 400 QD, pacritinib 200 BIB y BAT fueron diarrea 67,3%, 48,1% y 15,3% respectivamente; náuseas 37,5%, 32,1% y 11,2% respectivamente; trombocitopenia 32,7%, 34% y 23,5% respectivamente.

Los eventos adversos serios en los dos grupos de pacritinib ocurrieron en 46,2% de los pacientes, frente a 30,6 con BAT. Los eventos adversos graves para pacritinib 400 QD, pacritinib 200 BIB y BAT fueron de 12,5%, 17,9% 7 y 7,1% respectivamente.

Entre los eventos adversos de grado ≥3 con pacritinib BID destacaron trombocitopenia 32%, anemia 22%, epistaxis 5%, diarrea 4%, prurito 2%, y tasas bajas para náusea, edema periférico, mareo y pirexia, de 1% cada uno. Los eventos adversos serios más frecuentes con pacritinib BID fueron anemia 8%, trombocitopenia 6%, neumonía 6%, falla cardiaca 4%, progresión de la enfermedad 3%, pirexia 3% y carcinoma escamocelular cutáneo 3%.

El porcentaje de sujetos con eventos cardíacos ≥1 emergentes del tratamiento (todos los grados) en todos los brazos de tratamiento, fueron de 31,7%, 27,6% y 32,1% de los sujetos en los brazos de pacritinib QD, pacritinib BID y BAT, respectivamente. La prolongación de QTc para el brazo de pacritinib QD fue del 5,8% (6); para el brazo pacritinib BID fue de 1,9% (2), pacritinib QD + BID fue de 3,8% (8) y para el brazo BAT 2% (2) de los sujetos.

Para el grupo conjunto QD & BID, QD y BID, el porcentaje de sujetos que experimentaron ≥1 TEAE que llevó a la descontinuación del medicamento fueron del 19,6%, 18% y 21,3% frente al 16,7% en el brazo BAT. El porcentaje de pacientes que experimentaron EA grado ¾ fue del 81,4%, 84%, 78,7% frente a 61,9% del grupo BAT. El porcentaje de pacientes que presentó ≥1 TEAE con desenlace muerte fue del 16,5% (16), 20% (10) y 12,8% (6) frente 19% (8) en el grupo BAT.

Por otra parte, el solicitante ha declarado que el medicamento fue aprobado por una agencia regulatoria de referencia de manera acelerada, con requerimiento de otros estudios, tanto clínicos como de farmacocinética, de los cuales presenta los protocolos correspondientes.

Con base en la evaluación de los estudios clínicos disponibles, en particular los ensayos controlados de fase 3, la Sala observa que, si bien se evidenció eficacia de pacritinib en términos de reducción del volumen esplénico ≥35%, este beneficio se circunscribe a un desenlace sustituto. En contraste, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas de manera consistente en la reducción de la puntuación total de síntomas (TSS), variable de alta relevancia clínica por su relación directa con la calidad de vida de los pacientes.

Adicionalmente, no se evidenció un beneficio clínico ni estadísticamente significativo en desenlaces duros como la sobrevida global en el periodo evaluado (semana 24), lo cual limita la interpretación del impacto real del tratamiento en la evolución de la enfermedad.

En este contexto, persisten incertidumbres relevantes en cuanto al balance beneficio/riesgo del medicamento en la indicación solicitada.

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

- **Aporte estudios clínicos adicionales, preferiblemente comparativos frente a estándares actuales de tratamiento, que permitan esclarecer la incertidumbre sobre el balance beneficio/riesgo de pacritinib.**
- **En el estudio PERSIST-1, presente resultados de eficacia y seguridad a más largo plazo, particularmente en los pacientes que cruzaron de BAT a pacritinib, incluyendo análisis ajustados que mitiguen el sesgo por cruce.**
- **Explique de manera detallada los motivos de la suspensión temprana del estudio PERSIST-2, así como su impacto en la potencia estadística, la madurez de los desenlaces y la validez de las conclusiones.**
- **En el estudio PERSIST-2, justifique la discrepancia observada en los resultados del desenlace TSS entre los esquemas de dosificación (200 mg dos veces al día vs 400 mg una vez al día), incluyendo análisis farmacocinéticos y de exposición-respuesta.**
- **Presente análisis comparativos directos o indirectos frente a ruxolitinib, cuando este haya sido utilizado como parte de la mejor terapia disponible (BAT), considerando su papel como estándar de manejo.**
- **Aclare y contextualice los hallazgos de seguridad, en particular los relacionados con mortalidad, eventos hemorrágicos y cardiovasculares, incluyendo análisis de causalidad y ajuste por factores pronósticos basales.**
- **Explicar en detalle el retiro de solicitud de aprobación de comercialización ante la EMA.**

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

1). Fortalecer el PGR con una estrategia de farmacovigilancia adicional de acuerdo con lo establecido en el decreto 1782 de 2014 y en la Resolución 213 de 2022.

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

3.1.1.11 HELTAVAN

Expediente : 20297390
Radicado : 20241327635
Fecha : 17/12/2024
Interesado : HELSE PHARMACEUTICAL S.A.S.

Composición: Tolvaptan tabletas por 15 mg y por 30 mg

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones:
Tolvaptán está indicado en adultos para el tratamiento de hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD)

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

- Evaluación farmacológica
- Información para Prescribir allegado mediante radicado 20241327635. Folio 27, radicado 20241327635-I23377913 - 00 - 20241327635.1

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicados 20241327635, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, encuentra que el interesado solicita aprobación de evaluación farmacológica para el producto Tolvaptan (Heltavan) 15 mg y 30 mg tabletas. Asimismo, solicita aprobación de la información para Prescribir 20241327635. Folio 27, radicado 20241327635-I23377913 - 00 - 20241327635.1, en la indicación *"Tolvaptán está indicado en adultos para el tratamiento de hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD)".*

El interesado allega resúmenes de la información preclínica del fármaco tolvaptán, que es un antagonista selectivo y activo por vía oral del receptor V2 de vasopresina, cuyo mecanismo de acción induce un incremento de la acuaresis mediante la inhibición de la reabsorción de agua libre a nivel de los túbulos colectores renales,

lo que se traduce en aumento del volumen urinario, disminución de la osmolalidad urinaria y elevación del sodio sérico, sin afectar de forma significativa la excreción de sodio y potasio. Los estudios farmacológicos preclínicos confirman una alta afinidad y selectividad por el receptor V2, con efectos farmacodinámicos predecibles y coherentes con su mecanismo de acción.

Los estudios de farmacología de seguridad, realizados tanto in vitro como in vivo en modelos animales (ratón, rata, perro, conejo y cobayo), no evidenciaron efectos adversos relevantes sobre el sistema nervioso central, el sistema nervioso autónomo y somático, el aparato cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal ni sobre el músculo liso, incluso a dosis considerablemente superiores a las utilizadas clínicamente. Las alteraciones observadas en algunos parámetros cardiovasculares y gastrointestinales ocurrieron únicamente a dosis elevadas y se consideraron secundarias a una exacerbación del efecto farmacológico de acuaresis.

En cuanto a toxicidad aguda, tolvaptán administrado por vía oral en dosis únicas de hasta 2.000 mg/kg no produjo mortalidad ni signos clínicamente relevantes de toxicidad en ratas y perros, estableciéndose una DL50 oral superior a dicho valor en estas especies. En estudios de toxicidad por administración repetida, con duraciones de hasta 26 semanas en ratas y 52 semanas en perros, no se identificaron órganos diana de toxicidad. Los efectos adversos observados a dosis altas se relacionaron principalmente con deshidratación secundaria a un aumento marcado de la diuresis, lo cual se considera una consecuencia del efecto farmacodinámico del fármaco y no de toxicidad intrínseca. Los niveles de exposición en los valores NOAEL (nivel de dosis de efecto adverso no observado) superaron claramente las exposiciones observadas en humanos a las dosis terapéuticas (1000 mgKg/d hasta 26 semanas en ratas y hasta 56 semanas en perros y dosis única sin letalidad de 2000 mg/kg).

Los estudios de genotoxicidad, incluyendo pruebas de mutagenicidad bacteriana, aberraciones cromosómicas, ensayos de micronúcleos e índices de mutación, no demostraron potencial genotóxico. De igual forma, los estudios de carcinogenicidad a largo plazo, realizados en ratones y ratas durante un periodo de hasta 104 semanas, no evidenciaron aumento en la incidencia de neoplasias ni lesiones preneoplásicas atribuibles a tolvaptán.

En lo atinente a toxicidad reproductiva y del desarrollo, los estudios en ratas no mostraron efectos adversos relevantes sobre la fertilidad ni sobre el desarrollo embriofetal a dosis no maternotóxicas. Sin embargo, en conejos se observó teratogenicidad y aumento de pérdidas embriofetales a dosis elevadas (1.000 mg/kg/día), las cuales también produjeron toxicidad materna significativa. Estos hallazgos sustentan la contraindicación del uso de tolvaptán durante el embarazo y la lactancia, así como la recomendación de precaución en mujeres en edad fértil.

Con respecto a otros aspectos de seguridad, tolvaptán no mostró potencial inmunotóxico ni antigénico, y los hallazgos de fototoxicidad fueron limitados a pruebas in vitro a concentraciones muy superiores a las alcanzadas en humanos, sin corroboración en estudios in vivo. El perfil farmacocinético preclínico evidenció una rápida absorción oral, extensa unión a proteínas plasmáticas, metabolismo hepático predominante y excreción renal mínima del fármaco sin cambios.

El interesado allega información sobre la eficacia clínica de tolvaptán, centrada en los estudios clínicos pivotales SALT-1 y SALT-2, ensayos controlados con placebo en los que se observó una tasa significativamente mayor de normalización del sodio sérico en pacientes tratados con tolvaptán frente a placebo, tanto a corto como a mediano plazo. El beneficio se mantuvo durante la administración del medicamento y fue reversible tras su suspensión.

Adicionalmente, estudios en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca descompensada evidenciaron una reducción temprana del peso corporal y mejoría de la congestión, sin asociación con un incremento de la mortalidad global.

Los estudios SALT-1 y SALT-2 (Study of Ascending Levels of Tolvaptan) corresponden a ensayos clínicos pivotales de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de tolvaptán oral en adultos con hiponatremia euvolémica o hipervolémica. Ambos estudios compartieron un diseño metodológico equivalente, lo que permitió evaluar la consistencia y reproducibilidad de los resultados en poblaciones independientes. La duración del tratamiento fue de 30 días, con seguimiento bioquímico y clínico estrecho.

En conjunto, ambos estudios incluyeron aproximadamente 448 pacientes con hiponatremia documentada, definida como una concentración sérica de sodio <135 mmol/L. La población fue representativa de la indicación evaluada e incluyó pacientes con hiponatremia euvolémica, predominantemente asociada a síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), así como pacientes con hiponatremia hipervolémica relacionada principalmente con insuficiencia cardíaca y cirrosis hepática. Se excluyeron pacientes con hiponatremia hipovolémica, anuria, incapacidad para percibir la sed o necesidad de corrección urgente del sodio, en concordancia con consideraciones de seguridad.

El tratamiento con tolvaptán se inició a una dosis de 15 mg una vez al día, con posibilidad de titulación a 30 mg y hasta 60 mg diarios según la respuesta del sodio sérico y la tolerabilidad clínica. La titulación fue individualizada y realizada bajo monitorización estricta para minimizar el riesgo de corrección excesivamente rápida de la natremia. El grupo control recibió placebo bajo condiciones comparables.

El objetivo primario fue el cambio promedio diario en la concentración sérica de sodio desde el basal hasta los días 4 y 30, expresado como el área bajo la curva (AUC) del sodio sérico, mientras que los objetivos secundarios incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron normonatremia, el tiempo hasta su normalización y variables relacionadas con calidad de vida. Cabe señalar que el desenlace primario corresponde a un marcador bioquímico sustituto y que los estudios no fueron diseñados ni dimensionados para evaluar desenlaces clínicos duros como mortalidad, eventos neurológicos mayores o reducción de hospitalizaciones.

Los resultados mostraron que tolvaptán fue significativamente superior al placebo para incrementar el sodio sérico desde los primeros días de tratamiento, con mantenimiento del efecto hasta el día 30. Aproximadamente el 60 % de los pacientes tratados alcanzaron normonatremia, frente a cerca del 25–27 % en el grupo placebo. Estos hallazgos fueron consistentes entre ambos estudios y en los distintos subgrupos etiológicos evaluados. No obstante, la duración limitada del tratamiento y el uso de placebo como comparador restringen la extrapolación de estos resultados a escenarios de tratamiento prolongado o a comparaciones directas con alternativas terapéuticas activas.

Tras la suspensión del tratamiento, las concentraciones séricas de sodio tendieron a disminuir progresivamente hacia valores cercanos al basal, lo que indica que el efecto es dependiente de la administración continua del medicamento. Este comportamiento es consistente con el mecanismo de acción reversible de tolvaptán como antagonista del receptor V2 de vasopresina y pone de manifiesto que el beneficio observado es fundamentalmente sintomático y ligado a la corrección bioquímica, más que a una modificación sostenida del curso clínico subyacente.

En relación con la seguridad, el perfil observado fue concordante con su efecto acuarético. Los eventos adversos más frecuentes incluyeron sed, poliuria y sequedad bucal, generalmente de intensidad leve a moderada. La incidencia de eventos adversos graves y la mortalidad fueron comparables entre los grupos, y los episodios de corrección rápida del sodio sérico o hipernatremia fueron infrecuentes y manejables mediante ajustes de dosis y monitorización adecuada. Sin embargo, la duración relativamente corta de los ensayos limita la capacidad para identificar eventos adversos poco frecuentes o asociados al uso prolongado.

La Sala considera que persisten incertidumbres relevantes relacionadas con la magnitud del beneficio clínico sostenido, la seguridad a largo plazo y el impacto sobre desenlaces centrados en el paciente. La mayor parte de la evidencia se fundamenta en desenlaces sustitutos bioquímicos, principalmente la corrección de la natremia, más que en resultados clínicos robustos como supervivencia, funcionalidad, deterioro neurocognitivo o calidad de vida. Adicionalmente, el riesgo de sobrecorrección rápida del sodio continúa representando una preocupación

clínica relevante debido a la posibilidad de complicaciones neurológicas graves, particularmente en poblaciones frágiles.

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

Información clínica adicional que incorpore evidencia posterior a SALT-1 y SALT-2, incluyendo extensiones de estudio, análisis post-hoc y/o información observacional disponible, con el fin de precisar el balance beneficio/riesgo del producto de la referencia.

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

1. Ajustar el PGR con las preocupaciones de seguridad descritas para el principio activo tolvaptan.
2. Establecer una propuesta de farmacovigilancia adicional para evaluar la seguridad del producto en la etapa poscomercialización.

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

3.1.1.12 INLURIYO® 200mg tabletas recubiertas.

Expediente : 20298144
Radicado : 20241336148
Fecha : 26/12/2024
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de Imlunestrant.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
INLURIYO® está indicado:

- Como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor de estrógeno positivo (ER+), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo (HER2-), con mutación en el receptor de estrógeno 1 (ESR1) que hayan sido tratados previamente con un régimen endocrino.
- En combinación con abemaciclib para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor de estrógeno positivo (ER+), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo (HER2-), que hayan sido tratados previamente con un régimen endocrino.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CDS-20241021 PTC V1.0 (12Dic24) allegado mediante radicado 20241336148.
- Información para Prescribir versión CDS-20241021 PTC V1.0 (12Dic24) allegado mediante radicado 20241336148.
- Declaración de esfuerzo considerable allegada mediante radicado 20241336148.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241336148 se solicita evaluación farmacológica para imlunestrant tableta recubierta por 200 mg (Inluriyo® 200mg), declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, inserto versión CDS-20241021 PTC V1.0 (12Dic24) allegado mediante radicado 20241336148, información para Prescribir versión CDS-20241021 PTC V1.0 (12Dic24) allegado mediante Radicado 20241336148 y declaración de esfuerzo considerable allegada mediante Radicado 20241336148, en las indicaciones: 1) Como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor de estrógeno positivo (ER+), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo (HER2-), con mutación en el receptor de estrógeno 1 (ESR1) que hayan sido tratados previamente con un régimen endocrino; y 2) En combinación con abemaciclib para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor de estrógeno positivo (ER+), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo (HER2-), que hayan sido tratados previamente con un régimen endocrino". Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos, declaración de esfuerzo considerable allegada mediante radicado 20241336148 y aprobación de inserto e información para prescribir versión CDS-20241021 PTC V1.0 (12Dic24), allegados mediante Radicado 20241336148.

La indicación solicitada corresponde al tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico, con receptor de estrógeno positivo (ER+), HER2 negativo, con mutación del gen ESR1, previamente tratados con terapia endocrina, en monoterapia o en combinación con abemaciclib.

El interesado allega el dossier que se sustenta en información epidemiológica internacional y en el contexto clínico de enfermedad avanzada con resistencia

endocrina, escenario respaldado por la literatura científica y la evidencia clínica presentada en otros documentos del expediente.

Allega el estudio pivotal EMBER-3, ensayo fase III, abierto y aleatorizado, que evalúa imlunestrant como monoterapia y en combinación con abemaciclib frente a terapia endocrina estándar.

La Sala considera que evidencia de moderada certeza (estudio abierto, desenlace evaluado por investigador, diferencia estadísticamente significativa en subgrupo) sugiere efecto marginal en PFS de la administración de imlunestrant en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico (estadio III y IV con receptor de estrógeno positivo (ER+), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo (HER2-), con mutación en el receptor de estrógeno 1 (ESR1) que hayan sido tratados previamente con un régimen endocrino en comparación con tratamiento estándar; la administración de imlunestrant más abemaciclib sugiere efecto favorable en PFS vs imlunestrant independientemente de mutación ESR1. Los datos son inmaduros para análisis de sobrevida global en los tres grupos, no es claro el efecto en calidad de vida, con un notorio incremento de eventos adversos entre quienes recibieron la asociación imlunestrant más abemaciclib. Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente evidencia adicional que contribuya a disminuir la incertidumbre en relación con seguridad y eficacia, en particular los efectos en SG y calidad de vida en las dos indicaciones propuestas, para la Sala no parece claro que el posible incremento de PFS con la terapia combinada compense el incremento de eventos adversos.

Adicionalmente, la Sala considera que imlunestrant es similar terapéuticamente a fulvestrant, medicamento incluido en Normas Farmacológicas, con el que comparte el grupo farmacológico, mecanismo de acción, blanco terapéutico, efectos farmacológicos e indicaciones; medicamento comercializado en Colombia desde 2005.

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

1.Ajustar en el PGR la indicación de "En combinación con abemaciclib para el tratamiento de pacientes adultos con cancer de mama avanzado o metastasico con receptores de estógenos positivos (E+) Receptor 2 de factor de crecimiento humno negativo (HER2-) que hayan sido tratados previamente con un régimen endocrino." debido a que su remoción aparece como causa de la actualizaión del PGR versión 0.4, publicada por agencias de referencia.

2. Justificar la exclusión del riesgo potencial importante "Sangrado Gastrointestinal" de las preocupaciones de seguridad descritas para el producto.

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

3.1.1.13 FILSUVEZ®

Expediente : 20291987
Radicado : 20241261361
Fecha : 08/10/2024
Interesado : CHIESI FARMACEUTICI SpA

Composición:

1 g de gel contiene 100 mg de extracto (como extracto seco, refinado) procedente de Betula pendula Roth, Betula pubescens Ehrh., así como de híbridos de ambas especies, corteza (equivalente a entre 0,5 y 1,0 g de corteza de abedul), incluidos 84-95 mg de triterpenos que se calculan como la suma de betulina, ácido betulínico, eritrodiol, lupeol y ácido oleanólico. Disolvente de extracción: n-Heptano.

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones:

Tratamiento de heridas de espesor parcial asociadas a la epidermólisis bullosa (EB) distrófica y juntural en pacientes de 6 meses o más.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de Nueva Entidad Química de conformidad con lo establecido en el Decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión agosto del 2024 allegado mediante radicado 20241261361
- IPP Versión agosto del 2024 allegado mediante allegado mediante radicado 20241261361.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241261361 el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de registro para el principio activo corteza de abedul Filsuvez®, cada gramo de

gel contiene 100 mg de extracto (como extracto seco, refinado) procedente de Betula pendula Roth, Betula pubescens Ehrh., así como de híbridos de ambas especies, corteza (equivalente a entre 0,5 y 1,0 g de corteza de abedul), incluidos 84-95 mg de triterpenos que se calculan como la suma de betulina, ácido betulínico, eritrodiol, lupeol y ácido oleanólico. (Disolvente de extracción: n-Heptano). Adicionalmente, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002 y aprobación de inserto Versión agosto del 2024 y la información para prescribir versión 2024 allegado mediante allegado mediante Radicado 20241261361, en la indicación *"Tratamiento de heridas de espesor parcial asociadas a la epidermólisis bullosa (EB) distrófica y juntural en pacientes de 6 meses o más".*

Como soporte allega datos de estudios preclínicos en los que no se revelan peligro especial para los seres humanos con base en los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, y fototoxicidad.

Sin embargo, los datos en general indican que las acciones son de tipo inductor de cicatrización no se detectó acumulación sistémica. Los estudios in vitro sobre genotoxicidad fueron negativos. No se han realizado estudios adicionales sobre genotoxicidad o carcinogenicidad.

Se concluye que el perfil toxicológico de Filsuvez es seguro para uso crónico tópico, con un riesgo sistémico prácticamente nulo.

La eficacia y seguridad de Filsuvez en el tratamiento de heridas de espesor parcial asociadas con EB hereditaria se evaluaron en un estudio pivotal global de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado (incluyendo recién nacidos desde los 6 meses de edad hasta adultos) con subtipos de EB Distrófica (EBD) y Juntural (EBU) (Estudio NCT03068780 / BEB-13; EASE). Los pacientes con EBD y EBU fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir Filsuvez (n = 109) o un gel de control (compuesto de aceite de girasol refinado, cera de abeja, cera amarilla y cera de carnauba) (n = 114) y se les indicó que se aplicaran el producto bajo investigación a un grosor de aproximadamente 1 mm en todas sus heridas en cada cambio de apósito (cada 1 a 4 días) durante 90 días. Al momento de la aleatorización, el investigador seleccionó una herida como herida diana para la evaluación del criterio de valoración principal para eficacia. La herida diana se definió como una herida de espesor parcial de 10-50 cm2 de superficie y que hubiera estado presente durante 21 días a 9 meses antes de la selección. El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con el primer cierre completo de la herida diana en el día 45 de la fase doble ciega (FDC) de 90 días del estudio.

Después de la finalización de la FDC, los pacientes entraron en una fase abierta del estudio de 24 meses durante la cual todas las heridas fueron tratadas con Filsuvez. De los 223 pacientes aleatorizados, la mediana de edad fue de 12 años (rango: 6 meses a 81 años), el 70% eran < 18 años y el 8% de los pacientes tenían menos de 4 años. El 60% de los pacientes aleatorizados eran hombres. De éstos, 195 tenían EBD, 175 pacientes tenían EBD recesiva (EDBR), 20 tenían EBD dominante (EBDD); además, había 26 pacientes con EBU. Durante la FDC, la mayoría de los pacientes se aplicaron el tratamiento bajo estudio en todas las heridas, ya sea diariamente o cada 2 días (entre el 70% y el 78%). Los datos sobre los pacientes negros y asiáticos son limitados.

El beneficio fue significativo en el subgrupo de EB Distrófica Recesiva (RDEB) (44.0% vs 26.2%, p=0.008).

Adicionalmente, está el dato del Cierre completo de la herida diana a los 45 días: Alcanzado por el 41.3% del grupo tratamiento frente al 28.9% del grupo control/vehículo (p=0.013). Representó un incremento estadísticamente significativo de aproxi 44% en la probabilidad de cierre completo de la herida diana.

Cierre a los 90 días: Aunque la proporción numérica de curación siguió siendo mayor para Filsuvez a los 90 días, la diferencia frente al placebo no alcanzó significación estadística dentro de la jerarquía primaria.
Carga global de heridas (Superficie Corporal Afectada - BSAP): Se demostró una reducción progresiva de la superficie de la herida en la fase de extensión a 24 meses (reducción media de la superficie corporal afectada de ~12% a ~6%).
Dolor y cambios de apósito: Disminución sostenida del dolor asociado al cambio de apósitos y menor frecuencia necesaria de recambio de vendajes.

La evidencia en vida real corresponde a series de casos y estudios observacionales en pacientes con EB mostraron reducción sostenida de la carga de heridas, menor frecuencia de cambios de apósitos, reducción del dolor y prurito, y mejoría de la calidad de vida. En una cohorte colombiana de 13 pacientes con EB distrófica, la superficie corporal afectada por heridas disminuyó de 27.3% a 10.4% tras 24 meses de tratamiento.

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

Composición:

1 g de gel contiene 100 mg de extracto (como extracto seco, refinado) procedente de Betula pendula Roth, Betula pubescens Ehrh., así como de híbridos de ambas especies, corteza (equivalente a entre 0,5 y 1,0 g de corteza de abedul), incluidos 84-

95 mg de triterpenos que se calculan como la suma de betulina, ácido betulínico, eritrodiol, lupeol y ácido oleanólico. Disolvente de extracción: n-Heptano.

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones:

Tratamiento de heridas de espesor parcial asociadas a la epidermólisis bullosa (EB) distrófica y juntural en pacientes de 6 meses o más.

Dosificación y Grupo etario:

Posología
Debe aplicarse el gel en la superficie de la herida con un espesor de aproximadamente 1 mm y cubrirse con un apósito estéril no adhesivo o aplicarse al apósito de forma que el gel esté en contacto directo con la herida. El gel no debe aplicarse superficialmente. No se debe frotar. Se debe volver a aplicar el gel en cada cambio de apósito. La superficie total máxima de la herida tratada en los estudios clínicos fue de 5.300 cm2 con una mediana de superficie total de la herida de 735 cm2. Si los síntomas persisten o empeoran después del uso, o si se producen complicaciones en la herida, el estado del paciente debe evaluarse clínicamente en su totalidad antes de continuar el tratamiento, y deberá volverse a evaluar periódicamente a partir de entonces.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal o hepática
No se han realizado estudios con Filsuvez en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se prevén ajustes de dosis ni consideraciones especiales para los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Personas de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica
La posología en pacientes pediátricos (a partir de 6 meses) es la misma que en adultos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Filsuvez en niños menores de 6 meses. No se dispone de datos.

Forma de administración
Solo para aplicación cutánea.

Filsuvez debe aplicarse en heridas limpias. Este medicamento no es de uso oftálmico y no debe aplicarse sobre mucosas.
Cada tubo es de un solo uso. El tubo debería desecharse después de su uso.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad
Se ha producido hipersensibilidad en pacientes tratados con Filsuvez. Si se presentan signos y síntomas de hipersensibilidad local o sistémica, se debe suspender inmediatamente el uso de Filsuvez e iniciar un tratamiento adecuado.

Infección de heridas
El gel es estéril. No obstante, la infección de la herida es una complicación importante y grave que puede producirse durante la cicatrización de la misma. En caso de infección, se recomienda interrumpir el tratamiento. Puede ser necesario emplear un tratamiento estándar adicional. El tratamiento puede reiniciarse una vez que la infección se haya resuelto.

Carcinoma de células escamosas y otras neoplasias cutáneas
Los pacientes con EB distrófica (EBD) y EB juntural (EBJ) pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar un carcinoma de células escamosas. Si bien hasta la fecha no se ha observado ningún aumento del riesgo de neoplasias cutáneas asociado a Filsuvez, no se puede descartar un aumento teórico del riesgo de neoplasias cutáneas asociado al uso de Filsuvez. En el caso de que se diagnostique un carcinoma de células escamosas u otras neoplasias cutáneas, se suspenderá el tratamiento en la zona afectada.

Uso en EB distrófica dominante (EBDD) y EB juntural (EBJ)
La cantidad de datos clínicos del uso de Fisulvez en pacientes con EBDD y EBJ es limitada. El estado del paciente debe evaluarse regularmente para evaluar el beneficio del tratamiento continuado.

Alergia al polen de abedul
El uso de Filsuvez es seguro para las personas alérgicas al polen de abedul, ya que estos alérgenos no están presentes en este medicamento.

Exposición ocular accidental
En caso de exposición ocular, el producto debe eliminarse por medio de una irrigación ocular.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron complicaciones en la herida (en el 11,6 % de los pacientes con EB y en el 2,9 % de los pacientes con otras heridas de espesor parcial (HEP)), reacción en el lugar de aplicación (en el 5,8 % de los pacientes con EB), infecciones de la herida (en el 4,0 % de los pacientes con EB), prurito (en el 3,1 % de los pacientes con EB y en el 1,3 % de los pacientes con otras HEP), dolor cutáneo (en el 2,5 % de los pacientes con otras HEP) y reacciones de hipersensibilidad (en el 1,3 % de los pacientes con EB). No hubo diferencias clínicamente significativas en las reacciones notificadas en pacientes con EB comparado con los pacientes con otras HEP.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y el término preferente. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La tabla 1 enumera todas las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos.

Tabla 1 Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Infecciones de heridas	
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicación de heridas*	Prurito	Dermatitis [a]
			Erupción pruriginosa [a]
			Púrpura [a]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en la zona de aplicación* (por ejemplo, dolor y prurito en la zona de aplicación)	Dolor [a]
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y		Complicación de heridas*[a]	Secreción de la herida

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
complicaciones de procedimientos terapéuticos			

*** véase Descripción de reacciones adversas concretas**

a reacciones adversas observadas en estudios de pacientes con heridas por quemaduras de grado IIa o injertos de piel de espesor dividido.

Descripción de reacciones adversas concretas

Hipersensibilidad

Se han observado casos comunes de reacciones similares a la hipersensibilidad durante los ensayos clínicos en pacientes con EB. Estas reacciones incluyen erupción, urticaria y eczema que fueron leves en el 1,3% de los pacientes y grave en el 0,4% de los pacientes. Para consultar las recomendaciones específicas.

Reacciones en la zona de aplicación

Las reacciones leves o moderadas en el lugar de aplicación son comunes e incluyen dolor y prurito en la zona de aplicación.

Complicación de heridas

En los estudios con pacientes de EB, la complicación de heridas comprendía diferentes tipos de complicaciones locales, como el aumento del tamaño de la herida, la reapertura de la herida, dolor en la misma y hemorragia de la herida.

En los estudios realizados en pacientes con heridas por quemaduras o injertos de piel de espesor dividido, las complicaciones de la herida comprendían diferentes tipos de complicaciones locales, como complicaciones posteriores a procedimientos, necrosis de la herida, secreción de la herida, deterioro de la cicatrización o inflamación de la herida.

Población pediátrica

El 70 % (n = 156) de los pacientes aleatorizados en el estudio fundamental para el registro (consultar sección 5.1) eran menores de 18 años de edad, con una mediana de edad de 12 años. El 8 % (n = 17) de los pacientes eran menores de 4 años de edad y 2 pacientes eran menores de 1 año de edad. Las reacciones adversas observadas en la población general fueron similares a aquellas observadas en la población pediátrica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. Dado que la exposición sistémica del componente principal, la betulina, tras la aplicación cutánea es insignificante, no cabría esperar que se produjese ninguna interacción con los tratamientos sistémicos. Las interacciones con productos tópicos no se han investigado en ensayos clínicos. No se administrarán otros productos tópicos de forma concomitante con Filsuvez, sino de forma secuencial o alternativa, en función de la necesidad clínica.

Fertilidad embarazo y lactancia:

Embarazo
No hay datos relativos al uso de Filsuvez en mujeres embarazadas.
Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. No se prevén efectos cuando se administra este medicamento durante el embarazo puesto que la exposición sistémica a Filsuvez es insignificante. Filsuvez se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia
Se desconoce si los extractos/metabolitos de corteza de abedul se excretan en la leche materna. No se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a Filsuvez en madres en período de lactancia es insignificante. Filsuvez puede ser utilizado durante la lactancia, a menos que la zona del pecho sea objeto de tratamiento.

Fertilidad
No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administraron extracto de corteza de abedul. No se prevén efectos sobre la fertilidad en seres humanos, ya que la exposición sistémica es insignificante.

Sobredosis

La sobredosis de Filsuvez es poco probable. No se han documentado casos de sobredosis con una cantidad máxima de 69 g al día durante más de 90 días.

No se han obtenido datos para establecer el efecto de la ingestión accidental de Filsuvez. El manejo adicional debe realizarse según lo clínicamente indicado.
Vía de administración: Tópica.

Condición de venta: Con formula médica.

Norma Farmacológica: 13.1.16.0.N50 ***Se acepta el extracto de corteza de abedul para el tratamiento de la epidermólisis bullosa (eb) distrófica y juntural*****.**

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACION
D03AX13	**CORTEZA DE ABEDUL (Extracto seco, refinado procedente de *Betula pendula Roth* y *Betula pubescens Ehrh*)**	**GEL**	**100 mg (84-95 mg de triterpenos) / 1 gramo de gel (Tubo x 23.4g)**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión agosto del 2024 y la información para prescribir Versión agosto del 2024 allegados mediante Radicado 20241261361.

En cuanto a la declaración de nueva entidad química con protección de datos, la Sala encuentra que el principio activo extracto de corteza de abedul se trata de un preparado a partir de una fuente natural, por lo que no recomienda la declaración de nueva entidad química.

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

3.1.1.14 TRANSLARNA® 125 mg GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 20268785
Radicado : 20231321373 / 20251331578
Fecha : 11/11/2025
Interesado : PTC THERAPEUTICS COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada sobre de granulado para suspensión oral contiene 125 mg de atalureno

Forma farmacéutica: Granulado para suspensión oral

Indicaciones:

Translarna® está indicado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios a partir de 2 o más años de edad.

La presencia de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina se debe determinar mediante pruebas genéticas

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2025011693 emitido mediante Acta No. 06 de 2025 SEMPB cuarta parte Numeral 3.1.1.5, 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 1-CO de noviembre de 2023 allegado mediante radicado 20231321373
- IPP versión 1-CO de noviembre de 2023 allegada mediante radicados 20231321373

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231321373 / 20251331578 se solicita evaluación de la respuesta al Auto No 2025011693 emitido mediante Acta No. 06 de 2025 SEMPB cuarta parte numeral 3.1.1.5, para el principio activo 125 mg Atalureno granulado para suspensión oral (translarna®). Así mismo, solicita aprobación de inserto y la información para prescribir 1-CO de noviembre de 2023 allegados mediante Radicados 20231321373.

La Sala encuentra que en la precitada Acta recomendó requerir al interesado para que presente información clínica adicional que permitan tener elementos para valorar el balance beneficio-riesgo de ataluren en la indicación "tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne que se origina de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios de 2 años o más".

La Sala encuentra que los estudios allegados son los mismo que ha evaluado previamente y reconoce que la interpretación de los resultados de los mismos es motivo de controversia, relacionada con la consistencia y relevancia clínica del efecto, motivo por el cual el medicamento ha sido negado/retirado del mercado en agencias de referencia. La Sala considera que si bien los resultados a 72 semanas del estudio NCT03179631 (041) se encuentra diferencia estadísticamente significativa en el desenlace principal, cambio en la distancia caminada en 6 minutos (6MWD) desde línea de base (Ataluren −53.01 m (DE 5.169); Placebo −67.43 m (DE 5.403), diferencia 14.42 m (IC 95% 1.83 a 27.01), p = 0.0248), el tamaño de la diferencia

encontrada no supera la mínima diferencia de importancia clínica (alrededor de 30 m, McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, Glanzman AM; PTC124-GD-007-DMD Study Group; Spiegel R, Barth J, Elfring G, Reha A, Peltz SW. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. Muscle Nerve. 2013 Sep;48(3):357-68. doi: 10.1002/mus.23905. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23674289; PMCID: PMC3826053). Por lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para ataluren en la indicación *"tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios a partir de 2 o más años de edad".*

3.1.1.15 SOHONOS®

Expediente : 20291195
Radicado : 20241252349
Fecha : 30/09/2024
Interesado : Ipsen Colombia S.A.S

Composición: Cada cápsula de gelatina dura contiene 1mg, 1.5mg, 2.5mg, 5mg y 10mg.

Forma farmacéutica: Capsula de gelatina dura.

Indicaciones:

Palovaroteno está indicado para reducir la formación de dosificación heterotópica en adultos y niños (a partir de los 8 años de edad en el caso de personas de sexo femenino, y a partir de los 10 años de edad en el caso de personas de sexo masculino) con fibrodisplasia osificante progresiva (FOP).

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

- Evaluación farmacológica con fines diferentes a registro sanitario
- Declaración de nueva entidad química y protección de datos.
- Información para prescribir IPP - CCDS V5 versión local junio del 2024 allegado mediante radicado 20241252349
- Plan de gestión de riesgo PGR V1 20241252349.
- Inclusión al Listado de Medicamentos Vitales no Disponibles.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20241252349, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines diferentes a registro sanitario, declaración de nueva entidad química y protección de datos y aprobación de información para prescribir IPP - CCDS V5 versión local junio del 2024 allegado mediante radicado 20241252349, para el medicamento Sohonos®, principio activo palovaroteno, en la indicación: *"Palovaroteno está indicado para reducir la formación de dosificación heterotópica en adultos y niños (a partir de los 8 años de edad en el caso de personas de sexo femenino, y a partir de los 10 años de edad en el caso de personas de sexo masculino) con fibrodisplasia osificante progresiva (FOP)".*

El interesado allega la siguiente evidencia de la eficacia y seguridad de palovaroteno en la indicación solicitada:

Los hallazgos preclínicos corroboran el mecanismo de acción de palovaroteno, demostrando selectividad por RARγ frente a RARα y RARβ, reducción de la señalización pSmad1/5 inducida por BMP4 y disminución dependiente de la dosis de la osificación heterotópica (HO) en modelos animales de fibrodisplasia osificante progresiva (FOP); dosis de 5 mg y 10 mg redujeron o prácticamente eliminaron la formación de HO, mientras que una dosis equivalente a 20 mg en humanos se asoció con inhibición máxima de HO. La biodisponibilidad oral fue de 28%-44% en ratones y ratas, 70% en perros y 13% en monos, con elevada unión a proteínas plasmáticas (97,5%-99,0% entre especies y 97,9%-99,6% en humanos), metabolismo predominantemente mediado por CYP3A4 y eliminación fundamentalmente biliar/fecal, con menos del 1% excretado por orina. Los estudios toxicológicos mostraron un perfil compatible con otros retinoides, caracterizado por toxicidad mucocutánea, alteraciones esqueléticas y teratogenicidad. En ratas juveniles, dosis ≥0,5 mg/kg/día afectaron el crecimiento óseo y produjeron fracturas tibiales, mientras que no se observaron alteraciones esqueléticas en especies adultas con cierre fisiológico de las placas de crecimiento. No se identificaron riesgos genotóxicos, fototóxicos ni carcinogénicos relevantes; sin embargo, se documentaron malformaciones embriofetales típicas de los retinoides, incluyendo paladar hendido y alteraciones craneoesqueléticas.

Con respecto a la evidencia clínica, el interesado allega los siguientes estudios:

Estudio de historia natural PVO-1A-001: estudio multicéntrico, longitudinal y no intervencionista de 3 años, realizado en 114 participantes con fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) portadores de la mutación R206H, diseñado para caracterizar la evolución de la enfermedad, documentar la progresión clínica y evaluar el impacto de las exacerbaciones sobre los desenlaces funcionales y estructurales. Al corte de datos del 28 de febrero de 2020, se disponía de información de seguimiento a los meses 12, 24 y 36 para 92, 66 y 43 participantes, respectivamente, así como datos de imágenes correspondientes a 52 exacerbaciones

en 40 participantes. Este estudio permitió caracterizar la progresión de la enfermedad, evaluar el impacto de las exacerbaciones y constituir la principal cohorte comparadora externa para los análisis de eficacia del estudio fase 3.

En el análisis de las exacerbaciones evaluables (IF-FAS), la incidencia de nueva osificación heterotópica (HO) al inicio de la exacerbación (Día 1) fue del 71%, con valores medios que oscilaron entre 53% y 100% según el grupo etario. A las 12 semanas de seguimiento, el 27% de las exacerbaciones presentaron nueva formación de HO en comparación con el Día 1, con una frecuencia que varió desde 18% en los pacientes de 8 a 15 años hasta 40% en el grupo de menor edad. El volumen medio (DE) de HO presente al inicio de la exacerbación fue de 13.417 mm^3 (34.532 mm^3), observándose variabilidad entre grupos de edad. A la semana 12, el volumen medio de nueva HO fue de 6.903 mm^3 cuando se incluyeron todas las exacerbaciones (incluyendo aquellas sin HO nueva) y de 28.760 mm^3 al considerar únicamente las exacerbaciones con formación de nueva HO (>0 mm^3). Los pacientes de 15 a <25 años presentaron los mayores volúmenes de HO de nueva formación, a pesar de exhibir los menores volúmenes de HO al inicio de la exacerbación.

Estudio PVO-1A-201: estudio fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó el efecto de palovaroteno administrado durante exacerbaciones agudas mediante dos regímenes de dosificación: 10/5 mg y 5/2.5 mg, iniciados dentro de los 7 días posteriores al comienzo del brote de la enfermedad. El desenlace principal fue la formación de osificación heterotópica (HO) en el sitio de la exacerbación, medida mediante tomografía computarizada de baja dosis tras 12 semanas de seguimiento, con el propósito de determinar si los efectos observados en modelos animales se reproducían en pacientes con FOP. Fueron aleatorizados 40 participantes en proporción 3:3:2: 10 a placebo, 9 a palovaroteno 5/2.5 mg y 21 a palovaroteno 10/5 mg durante 42 días, seguido de 6 semanas adicionales de seguimiento sin tratamiento. Todos completaron las 12 semanas de seguimiento e ingresaron posteriormente al estudio de extensión. Este ensayo proporcionó evidencia inicial sobre la capacidad de palovaroteno para reducir la formación de nueva HO tras una exacerbación y sirvió como base para el desarrollo posterior de los regímenes de tratamiento utilizados en los estudios de extensión y en el programa clínico fase III. El tratamiento con palovaroteno mostró una menor incidencia y volúmenes más pequeños de nuevo tejido óseo y fue bien tolerado, principalmente asociado con eventos adversos en piel y mucosas.

Estudio de extensión abierto PVO-1A-202, que se desarrolló en cuatro partes. En la Parte A, 20 participantes recibieron palovaroteno 10/5 mg para el tratamiento de un total de 28 exacerbaciones. En la Parte B, se introdujo un esquema de dosificación crónica con incremento durante las exacerbaciones (20/10 mg), incluyendo 54 participantes, de los cuales se evaluaron 52 exacerbaciones en 33 participantes. La Parte C extendió el régimen crónico 20/10 mg a todos los participantes, incluidos aquellos con inmadurez esquelética, utilizando tomografía computarizada corporal

total (WBCT) anual para la evaluación de eficacia. La Parte D tuvo como objetivo continuar el seguimiento de seguridad de los participantes pediátricos durante hasta 2 años después de la última dosis, sin administración adicional del tratamiento.

Estudio de extensión PVO-1A-202/PVO-1A-204: estudio de etiqueta abierta que amplió el seguimiento de eficacia y seguridad mediante varias fases. La Parte A recopiló información adicional del régimen 10/5 mg; las Partes B y C incorporaron el esquema crónico más tratamiento intensificado durante exacerbaciones (5 mg diarios más 20/10 mg durante brotes) tanto en pacientes esqueléticamente maduros como inmaduros; y la Parte D extendió la vigilancia de seguridad durante hasta 2 años después de la última dosis en pacientes pediátricos, sin administración adicional del fármaco. Los análisis incluyeron diferentes períodos de evaluación, con una mediana de seguimiento de 37.7 meses para el período ITT combinado de las Partes B+C, 12.1 meses para el período previo a la interrupción de la Parte C y 24.9 meses para los participantes del estudio de historia natural (NHS). Debido a la interrupción temporal del tratamiento durante la Parte C, la proporción de participantes con nueva osificación heterotópica (HO) fue de 61.9% en la última evaluación previa a la interrupción y de 86.2% en la evaluación final global, que incluyó períodos con y sin tratamiento; en comparación, 75.2% de los participantes no tratados del NHS presentaron nueva HO. No obstante, los análisis mediante modelos lineales mixtos ponderados (wLME) no demostraron diferencias estadísticamente significativas en el volumen anualizado de nueva HO entre los participantes tratados y no tratados, debido a la elevada variabilidad observada en este desenlace.

Sin embargo, análisis longitudinales en seis participantes que transitaron desde el NHS al estudio PVO-1A-202 mostraron una reducción del volumen anualizado de nueva HO de 73% en la Parte B y 78% en la Parte C respecto a sus propios valores históricos sin tratamiento, hallazgo consistente con el efecto observado posteriormente en el estudio fase III PVO-1A-301. Adicionalmente, un análisis de subgrupos de la Parte C evidenció que los participantes con exacerbaciones no tratadas o insuficientemente tratadas presentaron un volumen medio de nueva HO de 52.291 mm^3, considerablemente superior al observado en aquellos sin exacerbaciones o con todas las exacerbaciones tratadas (8.731 mm^3). Aun así, este grupo mostró una reducción de 63% en el volumen anualizado de nueva HO frente a los participantes no tratados del NHS (23.656 mm^3), lo que sugiere un posible beneficio del tratamiento, aunque la magnitud de la variabilidad y las limitaciones metodológicas impiden establecer conclusiones definitivas sobre la significancia estadística del efecto.

Estudio PVO-1A-203: estudio fase 2 de extensión y etiqueta abierta de administración episódica de palovaroteno que fue finalizado anticipadamente cuando cinco de los seis participantes fueron transferidos a la Parte B del estudio PVO-1A-202.

Estudio NCT03312634 (PVO-1A-301, MOVE): Ensayo fase 3 multicéntrico, abierto, que incluyó 107 pacientes pediátricos y adultos con FOP, de los cuales 99 presentaban la mutación ACVR1 R206H y constituyeron la población principal de análisis. El desenlace primario fue el cambio anualizado en el volumen de nueva osificación heterotópica (HO), medido mediante tomografía computarizada corporal total de baja dosis (WBCT) y comparado con participantes no tratados del estudio de historia natural (PVO-1A-001). Los participantes recibieron tratamiento crónico con 5 mg diarios, complementado con escalamiento de dosis durante exacerbaciones o traumatismos significativos mediante un esquema de 20 mg diarios durante 4 semanas seguidos de 10 mg diarios durante 8 semanas, con posibilidad de prolongación en intervalos de 4 semanas en caso de síntomas persistentes. La eficacia y seguridad fueron evaluadas durante un seguimiento de hasta 48 meses y comparadas con una cohorte externa procedente del estudio de historia natural. El primer participante fue incluido el 30 de noviembre de 2017 y el último participante con la mutación ACVR1 R206H el 31 de julio de 2018, para un total de 99 participantes. La utilización del NHS como grupo comparador se justificó por la extrema rareza de la enfermedad y por la disponibilidad de una cohorte de 114 pacientes, equivalente a aproximadamente 14% de los casos conocidos de FOP en el mundo, evaluados mediante los mismos procedimientos de imagen, lectura centralizada ciega y criterios similares de inclusión. No obstante, el estudio estuvo afectado por una suspensión clínica parcial impuesta por la FDA en diciembre de 2019 debido al riesgo de cierre prematuro de las placas de crecimiento (PPC) en niños menores de 14 años con FOP, lo que obligó a interrumpir el tratamiento en todos los participantes menores de 14 años y condicionó que el tercer análisis intermedio constituyera el análisis final de eficacia planificado.

De los 107 pacientes tratados, 88 continuaban en estudio al corte de datos y 19 lo habían abandonado, principalmente por retiro voluntario o eventos adversos. La adherencia al tratamiento fue del 89%, y más de 100 pacientes acumularon exposiciones superiores a 12 meses. La interrupción parcial del estudio por decisión de la FDA en diciembre de 2019, motivada por casos de cierre prematuro de las placas de crecimiento, obligó a modificar los análisis de eficacia e interrumpir permanentemente el tratamiento en los participantes menores de 14 años. A pesar de estas limitaciones, los grupos tratados y no tratados mostraron características demográficas y clínicas comparables, respaldando la utilización del NHS como control externo.

Con respecto a la eficacia, los análisis preespecificados basados en transformaciones estadísticas no demostraron una reducción estadísticamente significativa de la osificación heterotópica (HO), observándose una disminución del 5% en la escala transformada y una diferencia no significativa en el análisis wLME (p=0.7727). Sin embargo, los análisis realizados con los datos brutos mostraron resultados más favorables, con un volumen anualizado medio de nueva HO de 9.427 mm³ en los pacientes tratados frente a 23.720 mm³ en los sujetos no tratados,

equivalente a una reducción del 60%. Tras el ajuste mediante modelos lineales mixtos ponderados (wLME), se estimó una reducción del 54% en la formación anualizada de nueva HO (p nominal=0.0392), respaldada además por la prueba de Wilcoxon (p=0.0003). Adicionalmente, en 16 pacientes que aportaron datos tanto durante el tratamiento como después de su suspensión, el volumen anualizado de HO aumentó de 2.347 mm³ durante la exposición a palovaroteno a 15.574 mm³ tras la discontinuación. En conjunto, aunque el criterio principal preespecificado no alcanzó significación estadística, los análisis complementarios sugieren una reducción clínicamente relevante en la formación de nueva osificación heterotópica y una disminución de los episodios con grandes volúmenes de HO en pacientes tratados con palovaroteno.

Adicionalmente, en este estudio se implementó un esquema de tratamiento crónico de 5 mg diarios, con intensificación a 20 mg diarios durante 4 semanas, seguida de 10 mg diarios durante 8 semanas, ante la ocurrencia de exacerbaciones o eventos traumáticos de alto riesgo, utilizando ajustes de dosis según peso en pacientes con inmadurez esquelética. El análisis farmacocinético, realizado mediante una estrategia de muestreo limitado en 70 participantes, mostró una exposición sistémica consistente y proporcional a la dosis. Durante el tratamiento crónico con 5 mg, la Cmax,ss media fue de 40.6 ng/mL y el AUC0-τ de 264 ng·h/mL; con 10 mg durante exacerbaciones, estos valores aumentaron a 78.4 ng/mL y 540 ng·h/mL, respectivamente; y con 20 mg alcanzaron 165 ng/mL y 1.060 ng·h/mL. Las concentraciones mínimas en estado estacionario (Cmin,ss) oscilaron entre 1.03 y 3.11 ng/mL, la mediana de Tmax fue de aproximadamente 3 horas, y la vida media aparente (t½) se situó entre 4.25 y 4.87 horas.

Los valores de depuración aparente (CL/F) fueron consistentes entre los diferentes niveles de dosis, variando entre 16.5 y 17.8 L/h, lo que respalda una farmacocinética lineal. La exposición máxima y total al fármaco aumentó de manera aproximadamente proporcional al incremento de dosis, observándose un aumento cercano a cuatro veces en la exposición tras un incremento de cuatro veces en la dosis administrada. En conjunto, los resultados farmacocinéticos obtenidos en el estudio PVO-1A-301 fueron concordantes con los previamente observados en pacientes con FOP y en voluntarios sanos, confirmando un comportamiento farmacocinético predecible y estable durante el tratamiento crónico y durante los esquemas intensificados utilizados para el manejo de las exacerbaciones.

Asimismo, se inició el estudio en curso y de seguimiento PIVOINE (CLIN-60120-452), iniciado en marzo de 2022 para continuar la evaluación de seguridad y proporcionar acceso continuado al tratamiento en participantes que completaron los estudios principales (PVO-1A-301 o PVO-1A-202 – Las partes C y D corresponden al estudio PVO-1A-204 en Francia).

Con respecto a la seguridad, se realizó una evaluación integrada de la misma sustentada en datos procedentes de estudios clínicos fase 2 y fase 3, así como del estudio de historia natural, con un análisis actualizado hasta los cortes de base de datos de 19 de diciembre de 2022 (PVO-1A-301) y 18 de enero de 2023 (PVO-1A-202). Esta actualización incorporó aproximadamente 39 semanas adicionales de exposición promedio al tratamiento respecto al análisis inicial. El perfil de seguridad se fundamentó en 139 participantes con FOP expuestos a palovaroteno mediante esquemas de tratamiento crónico y/o durante exacerbaciones. El análisis incluyó la población objetivo-propuesta, definida como mujeres de 8 años o más y hombres de 10 años o más, además de subgrupos pediátricos y adultos estratificados por edad, con especial énfasis en la evaluación de la seguridad ósea en participantes en crecimiento. Los datos de seguridad se integraron a partir de los estudios PVO-1A-201, PVO-1A-202, PVO-1A-203 y PVO-1A-301, junto con el estudio de historia natural (NHS).

La evaluación integrada de seguridad de palovaroteno con una extensión promedio de exposición de 39 semanas adicionales respecto al análisis inicial, identificó como riesgos principales los efectos conocidos de la clase de los retinoides y eventos específicos relacionados con el crecimiento y la salud ósea. La teratogenicidad constituye un riesgo identificado importante, consistente con los retinoides sistémicos, razón por la cual mujeres embarazadas o en lactancia fueron excluidas de los estudios clínicos. No se registraron embarazos durante el desarrollo clínico. Asimismo, no existen datos sobre excreción en leche materna, por lo que la lactancia está contraindicada durante el tratamiento. La exposición fetal potencial a través del semen se considera mínima, inferior a 1/100 de la dosis sin nivel de efecto observado (DLNE) para el desarrollo embriofetal.

El cierre prematuro de las placas de crecimiento (PPC) fue identificado como un riesgo relevante en pacientes pediátricos con inmadurez esquelética. Hasta el 27 de abril de 2023, 27 de 102 participantes (26.5%) menores de 18 años presentaron PPC. La frecuencia fue mayor en los pacientes más jóvenes, observándose en 14/25 (56%) de los participantes con edades inferiores a 8 años en niñas o 10 años en niños, y en 13/39 (33.3%) de aquellos entre ≥8/10 y <14 años; no se reportaron casos en participantes de ≥14 a <18 años. El PPC afectó principalmente las extremidades inferiores y se asoció con una mayor disminución de las puntuaciones Z de talla, constituyendo un evento potencialmente irreversible que requiere vigilancia estrecha del crecimiento y desarrollo esquelético.

Otro riesgo identificado corresponde a las fracturas vertebrales radiológicas, para las cuales los análisis sugieren una asociación causal con la exposición a palovaroteno. Este riesgo se relacionó con reducciones en el contenido mineral óseo, la densidad mineral ósea y la resistencia mecánica vertebral, por lo que se recomienda seguimiento radiológico periódico de la columna vertebral. Además, las fracturas y la alteración de la consolidación ósea fueron consideradas riesgos potenciales

importantes. En el estudio PVO-1A-301 se registraron fracturas en 13 participantes, incluyendo 11 fracturas de hueso normotópico. Dos casos fueron eventos adversos graves, aunque considerados no relacionados con el tratamiento. En el estudio PVO-1A-202/204, 9 participantes presentaron 18 fracturas de hueso normotópico, de las cuales algunas fracturas vertebrales torácicas y una fractura de tobillo fueron consideradas al menos posiblemente relacionadas con palovaroteno. En el estudio de osteocondromas múltiples, las fracturas ocurrieron en 2.6% de los participantes.

Los efectos mucocutáneos constituyeron la reacción adversa más frecuente y un riesgo identificado importante, reportándose en 98% de los pacientes tratados. La incidencia de eventos adversos relacionados en la categoría de trastornos de la piel y tejido subcutáneo fue de 86.9% durante la dosificación crónica y de 90.0% durante el tratamiento de exacerbaciones. Las manifestaciones más frecuentes incluyeron piel seca (80%), sequedad labial (59%), prurito (56%), alopecia (42%), erupción cutánea (41%), eritema (35%), descamación cutánea (32%), ojo seco (27%), erupción medicamentosa (20%), eccema (16%) e irritación cutánea (12%). Estos eventos fueron predominantemente leves o moderados, dependientes de la dosis y, en general, reversibles tras el ajuste terapéutico. Asimismo, se observó un aumento del riesgo de infecciones cutáneas y de tejidos blandos, particularmente paroniquia y úlceras por presión, asociado al deterioro de la barrera cutánea.

La evaluación sistemática de otros efectos característicos de los retinoides, incluyendo hepatotoxicidad, hipertensión intracraneal benigna, alteraciones auditivas, efectos neuropsiquiátricos y reacciones de hipersensibilidad graves, no evidenció un aumento discernible del riesgo con palovaroteno. En el ámbito psiquiátrico, no se observó incremento de ideación suicida ni de trastornos psiquiátricos respecto a los participantes no tratados; sin embargo, la depresión fue considerada un riesgo potencial importante debido a su frecuencia de base en esta población.

En cuanto a los parámetros de laboratorio, no se identificaron alteraciones clínicamente relevantes en hematología, química sanguínea, perfil lipídico o análisis de orina. No se observaron elevaciones significativas de ALT, AST ni colesterol que cumplieran criterios clínicos predefinidos. Se reportaron elevaciones transitorias y asintomáticas de lipasa, un caso leve de pancreatitis en un estudio de interacción farmacológica y elevaciones ocasionales de bilirrubina compatibles con síndrome de Gilbert. La hepatotoxicidad se mantuvo como un riesgo potencial importante, aunque la evidencia acumulada sugiere una baja probabilidad de daño hepático clínicamente relevante asociado al tratamiento.

A nivel cardiovascular, no se detectaron hallazgos clínicamente significativos. Los signos vitales permanecieron estables, salvo una mayor incidencia de disminución leve de la frecuencia cardíaca. Los electrocardiogramas seriados y el estudio específico de intervalo QT (TQT) no mostraron prolongaciones relevantes del QTc,

alteraciones arritmogénicas ni cambios significativos en la conducción cardíaca atribuibles al medicamento.

Finalmente, la actualización de seguridad permitió evaluar los efectos de la interrupción y posterior reintroducción del tratamiento tras las suspensiones temporales del programa clínico. No se observaron fenómenos de rebote ni cambios relevantes en el perfil de seguridad tras reiniciar palovaroteno. Asimismo, durante la pandemia por COVID-19 se notificaron casos de infección por SARS-CoV-2, incluidos dos casos graves, ambos recuperados sin secuelas y sin registros de mortalidad relacionada. En conjunto, el perfil de seguridad de palovaroteno está caracterizado principalmente por toxicidad mucocutánea, eventos relacionados con el crecimiento y desarrollo óseo en pacientes pediátricos, y un riesgo teratogénico conocido, aspectos que requieren medidas específicas de monitorización y mitigación durante el tratamiento.

Teniendo en cuenta que el desenlace primario preespecificado del estudio MOVE (cambio anualizado en el volumen de nueva osificación heterotópica - HO, medido mediante tomografía computarizada corporal total de baja dosis - WBCT) no alcanzó significancia estadística (p=0.7727) y que la utilización de una cohorte externa como comparador (Estudio PVO-1A-001), aunque comprensible dada la extrema rareza de la fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), introduce incertidumbre adicional respecto a la estimación causal del efecto. Adicionalmente, el balance beneficio-riesgo presenta una incertidumbre particularmente importante en la población pediátrica incluida desde los 8 años en niñas y 10 años en niños. En el análisis integrado de seguridad, el cierre prematuro de las placas de crecimiento ocurrió en 33.3% de los participantes de ≥8/10 y <14 años y en 56% de los menores de las edades mínimas propuestas en la indicación solicitada, constituyendo un evento potencialmente irreversible. Este riesgo adquiere especial relevancia porque el tratamiento fue suspendido en los menores de 14 años durante el desarrollo del estudio MOVE; en consecuencia, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue evidencia suficiente y robusta que permita disminuir la incertidumbre con respecto a la relación beneficio-riesgo para toda la población solicitada, particularmente en niños desde 8 años (mujeres) y 10 años (hombres) con FOP.

Con respecto a la solicitud de inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles, la Sala recomienda requerir al interesado para que justifique su inclusión en dicho listado a la luz del Decreto 481 de 2004, en particular con lo establecido en los artículos 2, 3 y 4 del precitado Decreto.

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

1) Allegar la metodología del Programa Educativo propuesto como MMR adicional.

3.1.1.16 TIBSOVO® 250mg COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Expediente : 20297748
Radicado : 20241331397 / 20261080931 / 20261165855
Fecha : 12/20/2024
Interesado : LES LABORATORIES SERVIER

Composición: Cada tableta recubierta con película contiene 250 mg de ivosidenib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tibsovo, en combinación con azacitidina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico con mutación de la isocitrato deshidrogenasa-1 (IDH1) R132, que no son candidatos a quimioterapia de inducción estándar.

Tibsovo en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con mutación IDH1 R132 que hayan recibido al menos una línea previa de tratamiento sistémico.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto con fecha de revisión 08/2024 allegado mediante radicado 20241331397
- Declaración de nueva entidad química con protección de datos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20241331397 / 20261080931 / 20261165855, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines diferentes a registro sanitario para el medicamento ivosidenib (Tibsovo®), 250 mg tableta recubierta, asimismo, declaración de nueva entidad química y protección de datos y aprobación de inserto con fecha de revisión 08/2024 allegado mediante Radicado 20241331397, en las indicaciones: *"Tibsovo, en combinación con azacitidina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico con mutación de la isocitrato deshidrogenasa-1 (IDH1) R132, que no son candidatos a quimioterapia de inducción estándar* y *Tibsovo en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con*

mutación IDH1 R132 que hayan recibido al menos una línea previa de tratamiento sistémico".

Como soporte el interesado allega:

ESTUDIOS PRECLÍNICOS

El desarrollo no clínico de ivosidenib comprendió 18 estudios de farmacología y relación FC/FD, que confirmaron inhibición selectiva de IDH1 mutada, reducción de 2-HG generalmente ≥90 % e inducción de diferenciación celular en modelos de LMA y colangiocarcinoma. Se realizaron 4 estudios específicos de farmacología de seguridad cardiovascular, complementados con evaluaciones electrocardiográficas en estudios de toxicidad repetida. El programa de farmacocinética incluyó al menos 44 estudios, con absorción oral rápida, biodisponibilidad de 25,9 % a 53,8 %, alta unión a proteínas, baja penetración cerebral, metabolismo principalmente por CYP3A4 y eliminación predominantemente fecal. El programa toxicológico reunió 23 estudios, incluidos ensayos de dosis única y repetida, genotoxicidad y fototoxicidad. Los hallazgos principales fueron prolongación del QT/QTcB y bigeminismo ventricular en monos, probablemente relacionados con inhibición de hERG (human Ether-à-go-go Related Gene, también denominado KCNH2). También se identificaron toxicidad hepática, hematológica, renal y gastrointestinal a exposiciones elevadas, generalmente reversibles. El ivosidenib no fue mutagénico, clastogénico ni fototóxico. En ratas y conejos produjo disminución del peso fetal, alteración de la osificación y pérdidas postimplantación, sin evidencia de teratogenicidad.

No se realizaron estudios de interacciones farmacodinámicas, otros estudios farmacocinéticos específicos, carcinogenicidad, fertilidad y desarrollo embrionario temprano, desarrollo prenatal y posnatal, antigenicidad, estudios mecanísticos, dependencia, metabolitos, ni estudios específicos de inmunotoxicidad, al considerarse que la información obtenida en los estudios toxicológicos generales era suficiente o que estos ensayos no eran requeridos para un medicamento destinado al tratamiento de pacientes con neoplasias avanzadas.

ESTUDIOS DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

AG120-C-003 (Fase I, N=8). Balance de masas, absorción, metabolismo y excreción (AME). Evaluó la absorción, metabolismo y vías de eliminación tras una dosis única de 500 mg de ivosidenib en sujetos sanos. Los resultados evidenciaron que el fármaco presenta buena absorción oral, metabolismo predominante por CYP3A4 y eliminación principalmente por vía fecal, con escasa excreción urinaria del fármaco inalterado.
AG120-C-004 (Fase I, N=36). Biodisponibilidad y efecto de los alimentos. Estudio cruzado que evaluó la biodisponibilidad relativa y el efecto de una comida rica en grasas sobre la farmacocinética del ivosidenib. La administración con alimentos

incrementó aproximadamente un 25 % el AUC y 98 % la Cmáx, sin modificar el Tmáx ni la vida media. Se concluyó que el medicamento puede administrarse con o sin alimentos, evitando comidas con alto contenido graso.
AG120-C-006 (Fase I, N=60). Influencia del origen étnico. Comparó la farmacocinética entre voluntarios japoneses y caucásicos sanos tras dosis únicas de 250, 500 y 1000 mg. Aunque los sujetos japoneses presentaron una exposición ligeramente menor, las diferencias no fueron clínicamente relevantes y no se consideró necesario ajustar la dosis según el origen étnico.
AG120-C-007 (Fase I, N=21). Interacción con itraconazol. Evaluó el efecto del inhibidor potente de CYP3A4 itraconazol sobre la farmacocinética del ivosidenib. El itraconazol aumentó aproximadamente 169 % el AUC, confirmando que el ivosidenib es un sustrato de CYP3A4 y justificando la recomendación de reducir la dosis a 250 mg diarios cuando se administre concomitantemente con inhibidores potentes de CYP3A4.
AG120-C-012 (Fase I, N=32). Deterioro hepático. Comparó la farmacocinética tras una dosis única de 500 mg en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada y controles sanos. No se observaron cambios clínicamente relevantes en la exposición al medicamento, por lo que no se recomienda ajuste posológico en estos pacientes.
AG120-C-001 (Fase I, N=258). Neoplasias hematológicas avanzadas. Estudio de escalamiento y expansión de dosis que caracterizó la farmacocinética, farmacodinámica y seguridad del ivosidenib. Confirmó una absorción rápida (Tmáx 2–4 h), estado estable antes de 14 días y una marcada reducción de las concentraciones de 2-hidroxiglutarato (2-HG), biomarcador farmacodinámico de inhibición de IDH1.
AG120-C-002 (Fase I, N=168). Tumores sólidos avanzados. Corresponde a un ensayo multicéntrico, abierto, de escalamiento y expansión de dosis, que incluyó 168 pacientes con tumores sólidos avanzados con mutación IDH1, de los cuales 73 presentaban colangiocarcinoma. Su objetivo fue evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética, farmacodinámica y establecer la dosis recomendada para fase II. En la cohorte de colangiocarcinoma se observó una tasa de respuesta objetiva de 5,5 %, enfermedad estable en el 56,2 %, una supervivencia libre de progresión mediana de 3,8 meses y una supervivencia global mediana de 12,2 meses, lo que evidenció actividad antitumoral preliminar. Los eventos adversos más frecuentes fueron fatiga, náuseas, diarrea, vómito y cefalea; la prolongación del intervalo QT ocurrió en el 8,9 % de los pacientes, sin registrarse casos de torsades de pointes, y no se identificaron toxicidades limitantes de dosis. En conjunto, el estudio demostró un perfil de seguridad aceptable y permitió seleccionar la dosis de 500 mg una vez al día, que posteriormente fue evaluada en el estudio pivotal de fase III AG120-C-005.

ESTUDIOS CINICOS PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Estudio AG-221-AML-005 (NCT02677922) *"A Phase 1b/2 Open-Label, Randomized Study of 2 Combinations of Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Targeted Therapies Plus Azacitidine: Oral AG-120 Plus Subcutaneous Azacitidine and Oral AG-*

221 Plus SC Azacitidine in Subjects With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Harboring an IDH1 or an IDH2 Mutation, Respectively, Who Are Not Candidates to Receive Intensive Induction Chemotherapy".

Fue un estudio fase Ib/II, multicéntrico y abierto. La cohorte correspondiente a ivosidenib incluyó 23 pacientes adultos con LMA de nuevo diagnóstico, mutación IDH1 y no candidatos a quimioterapia intensiva de inducción. Todos recibieron ivosidenib 500 mg por vía oral una vez al día, durante los días 1 a 28, más azacitidina 75 mg/m² por vía subcutánea durante siete días de cada ciclo de 28 días. La fase Ib comprendió siete pacientes en búsqueda de dosis y 16 tratados en la cohorte de expansión; no existió un brazo comparador de azacitidina en monoterapia para ivosidenib.
En eficacia, la tasa de respuesta global fue de 78,3 % (IC 95 %: 56,3–92,5), la remisión completa se registró en 56,5 % (IC 95 %: 34,5–76,8) y la remisión completa más recuperación hematológica parcial en 65,2 % (IC 95 %: 42,7–83,6). Las medianas de supervivencia libre de eventos y supervivencia global no se habían alcanzado al corte analizado. En seguridad, no se identificaron toxicidades limitantes de dosis que impidieran seleccionar ivosidenib 500 mg diarios. Los eventos adversos de grado 3 o superior más frecuentes fueron trombocitopenia, neutropenia, anemia y neutropenia febril; también se registraron síndrome de diferenciación y prolongación del intervalo QT. Por tratarse de una cohorte pequeña, abierta y sin grupo comparador concurrente, los resultados fueron descriptivos y sirvieron como soporte preliminar para el estudio fase III.

Estudio AG120-C-009 (AGILE), NCT03173248 ***"A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination With Azacitidine in Subjects ≥18 Years of Age With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation".***

El estudio AG120-C-009, denominado AGILE e identificado como NCT03173248, fue un ensayo fase III, global, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar ivosidenib en combinación con azacitidina en adultos con leucemia mieloide aguda de nuevo diagnóstico, mutación IDH1 y considerados no candidatos a quimioterapia intensiva de inducción. Los resultados presentados correspondieron al corte del 18 de marzo de 2021, establecido para el análisis del criterio principal. El estudio continuaba en curso en ese momento. Posteriormente, el comité independiente de monitorización recomendó interrumpir el reclutamiento y realizar el análisis no cegado; la base de datos fue bloqueada el 15 de julio de 2021. Por tanto, el informe evaluado corresponde al análisis principal y final de los desenlaces jerarquizados de eficacia, aunque el seguimiento del estudio continuó después del corte.
Se aleatorizaron 146 pacientes en proporción 1:1. El brazo experimental incluyó 72 pacientes asignados a ivosidenib 500 mg por vía oral una vez al día, administrado continuamente en ciclos de 28 días, más azacitidina 75 mg/m² por vía subcutánea o

intravenosa durante los días 1 a 7, o mediante el esquema de los días 1 a 5 y 8 a 9. El brazo comparador incluyó 74 pacientes asignados a placebo oral una vez al día más la misma pauta de azacitidina. Un paciente de cada brazo falleció antes de recibir el tratamiento, por lo que la población de seguridad quedó constituida por 71 y 73 pacientes, respectivamente. Se indicó administrar al menos seis ciclos, salvo recaída, progresión, toxicidad no aceptable, retiro del consentimiento, embarazo, incumplimiento del protocolo o muerte.

Los pacientes debían tener 18 años o más, LMA no tratada previamente según criterios de la Organización Mundial de la Salud, estado funcional ECOG de 0 a 2 y al menos una condición de no elegibilidad para quimioterapia intensiva: edad de 75 años o más, ECOG 2, cardiopatía grave, enfermedad pulmonar grave, aclaramiento de creatinina inferior a 45 mL/min, bilirrubina superior a 1,5 veces el límite superior de la normalidad u otra comorbilidad considerada incompatible con la inducción intensiva. Se requirió función hepática y renal dentro de los límites previstos por el protocolo y disponibilidad para realizar muestras seriadas de sangre y médula ósea. La mutación IDH1 debía corresponder a las variantes R132C, R132G, R132H, R132L o R132S. La confirmación se realizó de manera centralizada mediante el ensayo de reacción en cadena de la polimerasa Abbott RealTime IDH1, desarrollado como dispositivo de diagnóstico in vitro para el estudio. La muestra principal fue aspirado de médula ósea; cuando este no estaba disponible, podía emplearse sangre periférica con autorización del monitor médico. La aleatorización basada inicialmente en un resultado local se permitió de manera excepcional, siempre que la muestra para confirmación central hubiera sido enviada antes de la asignación. También se obtuvo una muestra de hisopado bucal para diferenciar la mutación somática de una posible variante germinal.

Por tratarse de pacientes con LMA no tratada previamente, no se permitió tratamiento antineoplásico anterior para la LMA. Se aceptaron únicamente medidas no oncolíticas de estabilización, como hidroxiurea o leucaféresis. Se excluyeron los pacientes previamente expuestos a inhibidores de IDH1 y aquellos que hubieran recibido agentes hipometilantes para un síndrome mielodisplásico antecedente. Los tratamientos experimentales administrados por una enfermedad hematológica previa requerían un periodo de lavado mínimo de cinco semividas antes de la aleatorización. El desenlace primario fue la supervivencia libre de eventos (SLE), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta el fracaso del tratamiento, la recaída posterior a una remisión completa o la muerte por cualquier causa. En este estudio, el fracaso del tratamiento se definió como la ausencia de remisión completa a las 24 semanas y, metodológicamente, estos pacientes fueron contabilizados como un evento desde el inicio del análisis. Bajo esta definición, 42 de 72 pacientes (58,3%) del grupo ivosidenib más azacitidina y 59 de 74 pacientes (79,7%) del grupo placebo más azacitidina fueron clasificados como fracaso terapéutico. El análisis mostró un HR de 0,33 (IC 95%: 0,16 a 0,69; p unilateral = 0,0011). La probabilidad estimada de permanecer libre de eventos a los 12 meses fue de 37,4% en el grupo tratado con ivosidenib más azacitidina y de 12,2% en el grupo placebo más azacitidina. Los datos de 26 pacientes (36,1%) del brazo experimental y 12 pacientes (16,2%) del brazo

comparador fueron censurados por no haber presentado un evento al momento del corte de los datos.
Entre los desenlaces secundarios jerarquizados, la tasa de remisión completa fue de 47,2 % con ivosidenib más azacitidina y de 14,9 % con placebo más azacitidina, con razón de oportunidades de 4,76 (IC 95 %: 2,15 a 10,50; p unilateral <0,0001). La tasa de remisión completa más remisión completa con recuperación hematológica parcial fue de 52,8 % y 17,6 %, respectivamente, con razón de oportunidades de 5,01 (IC 95 %: 2,32 a 10,81; p unilateral <0,0001). La tasa de respuesta global fue de 62,5 % frente a 18,9 %, con razón de oportunidades de 7,15 (IC 95 %: 3,31 a 15,44; p unilateral <0,0001).
La supervivencia global, también incluida en la secuencia jerárquica, presentó una mediana de 24,0 meses con ivosidenib más azacitidina (IC 95 %: 11,3 a 34,1) y de 7,9 meses con placebo más azacitidina (IC 95 %: 4,1 a 11,3), con HR de 0,44 (IC 95 %: 0,27 a 0,73; p unilateral = 0,0005). A los 12 meses, la supervivencia estimada fue de 63,4 % (IC 95 %: 49,8 a 74,2) y 36,9 % (IC 95 %: 24,3 a 49,7), respectivamente.
En la población de seguridad, al menos un evento adverso emergente del tratamiento se registró en 98,6 % de los pacientes tratados con ivosidenib más azacitidina y en 100 % de los tratados con placebo más azacitidina. La duración mediana de exposición fue de 5,98 meses y 2,76 meses, respectivamente, diferencia que debe considerarse al comparar las frecuencias acumuladas. Los eventos adversos serios ocurrieron en 69,0 % y 82,2 % de los pacientes. Los eventos serios atribuidos únicamente a ivosidenib se registraron en 7,0 %, mientras que los atribuidos a la combinación de ivosidenib y azacitidina ocurrieron en 22,5 %. En el comparador, los eventos serios atribuidos únicamente al placebo se registraron en 4,1 % y los atribuidos a placebo más azacitidina en 12,3 %.
Entre los eventos adversos emergentes del tratamiento seleccionados por frecuencia o relevancia clínica, las incidencias con ivosidenib más azacitidina frente a placebo más azacitidina fueron: náuseas, 42,3 % frente a 38,4 %; vómitos, 40,8 % frente a 26,0 %; diarrea, 35,2 % frente a 35,6 %; neutropenia, aproximadamente 27,8 % frente a 16,4 %; trombocitopenia, aproximadamente 28,2 % frente a 20,5 %; prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, 19,7 % frente a 6,8 %; y síndrome de diferenciación, 14,1 % frente a 8,2 %. Otros eventos registrados con menor frecuencia relativa en el brazo de ivosidenib incluyeron astenia, hipopotasemia, disminución del apetito, edema periférico, neumonía, pirexia, neutropenia febril y sepsis.
Los eventos adversos emergentes que condujeron a la muerte se registraron en 14,1 % de los pacientes del brazo de ivosidenib más azacitidina y en 28,8 % del brazo comparador. Ninguno fue considerado por el investigador relacionado con el tratamiento del estudio. Durante el periodo de tratamiento fallecieron 14 pacientes (19,7 %) y 29 pacientes (39,7 %), respectivamente; estas muertes comprendieron tanto eventos adversos como recaída o progresión de la enfermedad.
En relación con la seguridad cardiaca, el protocolo excluyó pacientes con enfermedad cardiaca activa relevante en los seis meses anteriores, insuficiencia cardiaca NYHA III o IV, infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, QTcF basal de 470 ms o más, antecedentes de síndrome de QT largo

y otros factores que aumentaran el riesgo arrítmico. La prolongación del QT fue el hallazgo cardiaco de mayor frecuencia, con 14 pacientes (19,7 %) en el brazo de ivosidenib más azacitidina y cinco (6,8 %) en el brazo placebo más azacitidina. El protocolo contempló electrocardiogramas seriados, control de electrolitos y restricción o vigilancia de medicamentos concomitantes que prolongaran el QT. No se describieron en la documentación aportada casos de torsades de pointes como señal agrupada del estudio.
La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ C30) y el instrumento EuroQol de cinco dimensiones y cinco niveles (EQ 5D 5L). Los análisis incluyeron cambios desde el valor basal y tiempo hasta el deterioro en dominios funcionales, síntomas y estado global de salud. La documentación aportada describe resultados favorables en algunos dominios del EORTC QLQ C30, particularmente funcionamiento físico y estado global de salud, pero no se detallan resultados completos. El protocolo confirma el uso de ambos instrumentos como medidas de calidad de vida.

ESTUDIOS CLÍNICOS PARA COLANGIOCARCINOMA

Estudio AG120-C-005 — ClarIDHy: "A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Previously Treated Subjects with Nonresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma with an IDH1 Mutation" — NCT02989857

El estudio AG120-C-005, ClarIDHy, fue un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, realizado en 49 centros de seis países. El estudio comenzó el 20 de febrero de 2017, completó el análisis primario el 31 de enero de 2019 y finalizó el 17 de mayo de 2021. El análisis principal de supervivencia libre de progresión correspondió al corte del 31 de enero de 2019, mientras que el análisis final de supervivencia global utilizó el corte del 31 de mayo de 2020, una vez registrados 150 eventos de muerte. El registro clínico se encuentra actualmente finalizado.
Se incluyeron adultos de 18 años o más con diagnóstico histopatológico de colangiocarcinoma no resecable o metastásico, no elegibles para resección curativa, trasplante o tratamiento ablativo; estado funcional ECOG 0 o 1; expectativa de vida de al menos tres meses; una lesión medible conforme a RECIST versión 1.1; función hematológica, hepática y renal dentro de los límites establecidos, y progresión documentada después de una o dos líneas sistémicas para enfermedad avanzada.
La mutación de IDH1 debía confirmarse en una biopsia tumoral reciente o en el tejido tumoral archivado más reciente disponible, mediante análisis realizado en un laboratorio central. Se investigaron las variantes R132C, R132L, R132G, R132H y R132S. Los documentos aportados señalan el análisis central del tejido y las variantes estudiadas, pero no identifican de manera expresa la plataforma analítica

específica (por ejemplo, PCR o secuenciación de nueva generación) utilizada para la asignación definitiva de elegibilidad.

Los pacientes debían haber recibido al menos un régimen previo que contuviera gemcitabina o 5-fluorouracilo. Se admitió quimioterapia adyuvante cuando la progresión se hubiera presentado durante el tratamiento o dentro de los seis meses posteriores a su finalización. También se permitieron antecedentes de tratamientos locales, como embolización, quimioembolización, ablación por radiofrecuencia o radioterapia, siempre que la enfermedad medible estuviera fuera del campo tratado o hubiera aumentado al menos 20 % después de la intervención. Se excluyeron pacientes previamente tratados con inhibidores de IDH, con enfermedad cardiaca activa relevante, fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 40 %, QTcF ≥450 ms o uso no sustituible de medicamentos asociados con prolongación del QT.

Se aleatorizaron 187 pacientes en proporción 2:1:

- **Ivosidenib: N=126, de los cuales 123 recibieron al menos una dosis. Se administraron 500 mg por vía oral una vez al día, de manera continua, en ciclos de 28 días.**
- **Placebo: N=61, de los cuales 59 recibieron al menos una dosis, con el mismo esquema de administración.**

El tratamiento continuó hasta progresión, toxicidad que impidiera su continuación, embarazo, muerte, retiro del consentimiento, pérdida del seguimiento o terminación del estudio. Después de la progresión radiológica y el desenmascaramiento, los pacientes asignados a placebo podían cruzarse a ivosidenib; 43 de los 61 pacientes del brazo placebo realizaron el cruce, circunstancia considerada en el análisis final de supervivencia global. La aleatorización se estratificó según una o dos líneas sistémicas previas.

El desenlace primario fue la supervivencia libre de progresión evaluada por un comité radiológico independiente, conforme a RECIST 1.1. En el corte primario se analizaron 124 pacientes del brazo ivosidenib y 61 del brazo placebo. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 2,7 meses con ivosidenib, IC 95 %: 1,6–4,2, y de 1,4 meses con placebo, IC 95 %: 1,4–1,6; HR 0,37, IC 95 %: 0,25–0,54; p unilateral <0,0001. La evaluación realizada por los investigadores registró medianas de 2,7 y 1,4 meses, respectivamente; HR 0,47, IC 95 %: 0,33–0,68; p unilateral <0,0001.

Entre los desenlaces secundarios principales, la supervivencia global final fue de 10,3 meses con ivosidenib, IC 95 %: 7,8–12,4, y de 7,5 meses con placebo, IC 95 %: 4,8–11,1; HR 0,79, IC 95 %: 0,56–1,12; p unilateral=0,093. Debido al cruce de 43 pacientes desde placebo, se efectuó un análisis preespecificado mediante el modelo de tiempo de fallo estructural con preservación de rangos (RPSFT), que estimó una

mediana de supervivencia de 5,1 meses para el placebo ajustado, IC 95 %: 3,8–7,6; HR 0,49, IC 95 %: 0,34–0,70; p unilateral <0,001.

La tasa de respuesta objetiva evaluada por el comité radiológico independiente fue de 2,4 % con ivosidenib, IC 95 %: 0,5–6,9, correspondiente a tres respuestas parciales, y de 0 % con placebo, IC 95 %: 0–5,9; p unilateral=0,299. Según la evaluación de los investigadores, la respuesta objetiva fue de 3,2 %, IC 95 %: 0,9–8,1, frente a 1,6 %, IC 95 %: 0–8,8; p unilateral=0,466. La enfermedad estable fue registrada en aproximadamente 50,8 % de los pacientes tratados con ivosidenib y 27,9 % de los asignados a placebo.

Como tercer resultado secundario de interés, la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador presentó una mediana de 2,7 meses, IC 95 %: 1,6–3,6, con ivosidenib y 1,4 meses, IC 95 %: 1,4–2,5, con placebo; HR 0,47, IC 95 %: 0,33–0,68; p unilateral <0,0001. Este resultado mantuvo la dirección del análisis radiológico independiente, aunque correspondió a una evaluación no ciega centralizada sino realizada por los investigadores.

La población de seguridad estuvo constituida por 123 pacientes tratados con ivosidenib y 59 con placebo. Se registró al menos un evento adverso emergente del tratamiento en 97,6 % y 96,6 %, respectivamente. Los eventos adversos serios ocurrieron en 35,0 % de los pacientes tratados con ivosidenib y en 23,7 % de los pacientes que recibieron placebo. En el análisis final publicado, los eventos adversos serios emergentes del tratamiento se informaron en 42 pacientes (34 %) del brazo ivosidenib y 14 (24 %) del brazo placebo; tres pacientes del brazo ivosidenib (2 %) presentaron eventos serios considerados relacionados con el tratamiento y no se registraron eventos serios atribuidos al placebo.

Los siete eventos adversos generales de mayor frecuencia, expresados como ivosidenib frente a placebo, fueron: náuseas, 42,3 % frente a 28,8 %; diarrea, 35,0 % frente a 16,9 %; fatiga, 30,9 % frente a 16,9 %; dolor abdominal, 24,4 % frente a 15,3 %; vómito, 22,8 % frente a 18,6 %; ascitis, 20,3 % frente a 11,9 %; y anemia, 18,7 % frente a 5,1 %. Estos porcentajes corresponden a eventos emergentes por cualquier causalidad y no exclusivamente a reacciones atribuidas al medicamento.

Los eventos de grado 3 o superior fueron registrados en aproximadamente 50 % de los pacientes tratados con ivosidenib y 37 % de los tratados con placebo; los eventos de grado 3 o superior considerados relacionados con el tratamiento ocurrieron en 7 % frente a 0 %, respectivamente. La ascitis fue el evento de grado 3 o superior más frecuente: 9 % frente a 7 %. Otros hallazgos de grado 3 o superior incluyeron anemia, 7,3 % frente a 0 %; aumento de bilirrubina, aproximadamente 5,7 % frente a 1,7 %; aumento de aspartato aminotransferasa, 4,9 % frente a 1,7 %; e hiponatremia, 5,7 % frente a 10,2 %. No se registraron muertes atribuidas al tratamiento.

Los eventos serios considerados relacionados con ivosidenib fueron: prolongación del QT en el electrocardiograma de grado 2, derrame pleural de grado 3, e hiperbilirrubinemia de grado 4 asociada con ictericia colestásica de grado 3; los dos últimos términos hepatobiliares ocurrieron en un mismo paciente. Las reducciones de dosis por eventos adversos se presentaron en cinco pacientes (4 %) con ivosidenib y en ninguno con placebo. La suspensión permanente por eventos adversos ocurrió en nueve pacientes (7 %) y cinco (8 %), respectivamente.

La prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, considerada evento adverso de especial interés, ocurrió en 12 de 123 pacientes (9,8 %) tratados con ivosidenib y en 2 de 59 (3,4 %) tratados con placebo. En el brazo de ivosidenib se notificaron casos de QTc superior a 500 ms y aumentos superiores a 60 ms respecto del valor basal; uno de los eventos serios atribuidos al tratamiento correspondió a prolongación del QT de grado 2. No se informaron casos de torsades de pointes ni muertes atribuidas a alteraciones del QT. Otros eventos cardiacos serios fueron poco frecuentes; se registró una taquiarritmia seria en un paciente del brazo placebo.

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30, que incluyó las escalas de funcionamiento físico, dolor y pérdida del apetito, y EORTC QLQ-BIL21, específico para colangiocarcinoma y cáncer de vesícula biliar, con valoración de síntomas relacionados con alimentación y dolor. También se utilizaron las escalas Patient Global Impression of Change, Patient Global Impression of Severity y el cuestionario EQ-5D-5L.

En la escala de funcionamiento físico del EORTC QLQ-C30, al día 1 del ciclo 3 el cambio medio ajustado desde el inicio fue de −0,2 puntos con ivosidenib y −12,6 puntos con placebo; diferencia entre grupos de 12,3 puntos, IC 95 %: 3,9–20,8; p bilateral=0,004. En el día 1 del ciclo 2 también se registró diferencia entre los grupos, con p bilateral=0,002. En la escala visual análoga del EQ-5D-5L, al ciclo 3 día 1, el cambio medio fue de +4,6 puntos con ivosidenib (n=46) y de −2,8 puntos con placebo (n=9)

REPORTES PERIODICOS DE SEGURIDAD

El PSUR No. 12 de TIBSOVO® [ivosidenib] corresponde al periodo comprendido entre el 20 de abril y el 19 de julio de 2021 y evalúa la experiencia de seguridad posterior a la comercialización en los Estados Unidos. En ese momento, el medicamento estaba aprobado únicamente para pacientes adultos con leucemia mieloide aguda [LMA] con mutación susceptible de IDH1 confirmada mediante una prueba aprobada por la FDA, tanto en pacientes de nuevo diagnóstico no candidatos a quimioterapia intensiva como en pacientes con LMA en recaída o refractaria. Hasta el cierre del informe se estimó una exposición acumulada de aproximadamente 2.756 pacientes en el ámbito poscomercialización.

El análisis de seguridad concluyó que los acontecimientos adversos notificados fueron consistentes con el perfil de seguridad previamente conocido de ivosidenib y con la enfermedad de base, sin identificarse nuevas señales de seguridad ni tendencias clínicamente relevantes que modificaran la relación beneficio-riesgo del medicamento. Se notificó un caso de síndrome de Guillain-Barré en investigación, sin información suficiente para establecer causalidad, y no se realizaron cambios en la información para prescribir ni se emitieron nuevas comunicaciones regulatorias de seguridad durante el periodo. El síndrome de diferenciación continuó siendo el principal riesgo importante descrito en la advertencia del producto.

Con base en la información allegada para Colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con mutación IDH1, la Sala considera que el estudio pivotal fase III AG120-C-005 (ClarIDHy) aporta evidencia de eficacia en los desenlaces principales de supervivencia libre de progresión y supervivencia global ajustada por cruce, así como un perfil de seguridad que, en términos generales, resulta consistente con el mecanismo de acción y la experiencia clínica acumulada para ivosidenib.

La Sala recomienda aprobar la indicación así:

Colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico

Ivosidenib (Tibsovo®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con mutación IDH1 R132 que hayan recibido al menos una línea previa de tratamiento sistémico.

Con respecto a Leucemia mieloide aguda con mutación IDH1, la Sala considera que el estudio fase III AG120-C-009 (AGILE) aporta evidencia de eficacia en los principales desenlaces clínicos, incluyendo supervivencia libre de eventos, supervivencia global y tasas de respuesta hematológica, con un perfil de seguridad concordante con la experiencia previamente conocida para ivosidenib en combinación con azacitidina.

Por tanto, la Sala recomienda aprobar la indicación así:
Leucemia mieloide aguda de nuevo diagnóstico

Ivosidenib (Tibsovo®) en combinación con azacitidina, está indicado para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico con mutación de la isocitrato deshidrogenasa-1 (IDH1) R132, en pacientes de 75 años o más, o adultos que no son candidatos a quimioterapia de inducción estándar.

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

Composición: Cada tableta recubierta con película contiene 250 mg de ivosidenib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico

Ivosidenib (Tibsovo®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con mutación IDH1 R132 que hayan recibido al menos una línea previa de tratamiento sistémico.

Leucemia mieloide aguda de nuevo diagnóstico

Ivosidenib (Tibsovo®) en combinación con azacitidina, está indicado para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico con mutación de la isocitrato deshidrogenasa-1 (IDH1) R132, en pacientes de 75 años o más, o adultos que no son candidatos a quimioterapia de inducción estándar.

Dosificación y Grupo etario:
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Antes de tomar Tibsovo, los pacientes deben tener confirmación de una mutación IDH1 R132 mediante una prueba de diagnóstico adecuada.
Posología

Leucemia mieloide aguda
La dosis recomendada es de 500 mg de ivosidenib (2 comprimidos de 250 mg) por vía oral una vez al día.

Ivosidenib se debe iniciar el Día 1 del Ciclo 1, en combinación con azacitidina a 75 mg/m2 de área de superficie corporal por vía intravenosa o subcutánea una vez al día los Días 1 a 7 de cada ciclo de 28 días. El primer ciclo de tratamiento con azacitidina se debe administrar al 100% de la dosis. Se recomienda que los pacientes sean tratados durante un mínimo de 6 ciclos.

Para la posología y método de administración de azacitidina, por favor consulte la Ficha Técnica completa de azacitidina.

El tratamiento se debe continuar hasta progresión de la enfermedad o hasta que el paciente deje de tolerar el tratamiento.

Colangiocarcinoma
La dosis recomendada es de 500 mg de ivosidenib (2 comprimidos de 250 mg) por vía oral una vez al día.

El tratamiento se debe continuar hasta progresión de la enfermedad o hasta que el paciente deje de tolerar el tratamiento.

Dosis olvidadas o retrasadas
Si se olvida una dosis o no se toma a la hora habitual, los comprimidos deben tomarse lo antes posible dentro de las 12 horas siguientes a la dosis olvidada. No deben tomarse dos dosis en un plazo de 12 horas. Los comprimidos deben tomarse como habitualmente al día siguiente.

Si se vomita una dosis, no se deben tomar comprimidos de reemplazo. Los comprimidos deben tomarse como habitualmente al día siguiente.

Precauciones que deben tomarse antes de la administración y la monitorización
Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar un electrocardiograma (ECG). El intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca (QTc) debe ser inferior a 450 ms antes de iniciar el tratamiento y, en presencia de un QT anormal, los médicos deben reevaluar exhaustivamente el beneficio/riesgo de iniciar el tratamiento con ivosidenib. En caso de que la prolongación del intervalo QTc se sitúe entre 480 ms y 500 ms, el inicio del tratamiento con ivosidenib debe ser excepcional e ir acompañado de una estrecha monitorización.

Se debe realizar un ECG antes del inicio del tratamiento, al menos una vez a la semana durante las primeras 3 semanas de tratamiento y posteriormente una vez al mes si el intervalo QTc permanece ≤ 480 ms. Las anomalías del intervalo QTc se deben tratar inmediatamente (ver Tabla 1). En caso de sintomatología sugestiva, se debe realizar un ECG según indicación clínica.

La administración concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc, o de inhibidores moderados o potentes del CYP3A4 puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc y se debe evitar siempre que sea posible durante el tratamiento con Tibsovo. Si no es posible el uso de una alternativa adecuada, los pacientes deben ser tratados con precaución y monitorizados estrechamente por la prolongación del intervalo QTc. Se debe realizar un ECG antes de la coadministración, realizar un seguimiento semanal durante al menos 3 semanas y después según se indique clínicamente.

Antes de iniciar el tratamiento con Tibsovo se deben evaluar el recuento hematológico completo y el análisis bioquímico de la sangre, al menos una vez a la semana durante el primer mes de tratamiento, una vez cada dos semanas durante el segundo mes, y en cada visita médica durante la duración del tratamiento según se indique clínicamente.

Modificación de la dosis en caso de administración concomitante de inhibidores moderados o potentes del CYP3A4

Si no se puede evitar el uso de inhibidores moderados o potentes del CYP3A4, la dosis recomendada de ivosidenib se debe reducir a 250 mg (1 comprimido de 250 mg) una vez al día. Si se interrumpe el uso del inhibidor moderado o potente del CYP3A4, la dosis de ivosidenib se debe aumentar a 500 mg después de, al menos, 5 semividas del inhibidor del CYP3A4.

Modificaciones de la dosis y recomendaciones de gestión de las reacciones adversas

Reacción adversa	Medidas recomendadas
Síndrome de diferenciación	• **Si se sospecha un síndrome de diferenciación, administrar corticosteroides sistémicos durante un mínimo de 3 días y reducir gradualmente sólo después de la resolución de los síntomas. La interrupción prematura puede provocar la reaparición de los síntomas.** • **Iniciar la monitorización hemodinámica hasta la resolución de los síntomas y durante un mínimo de 3 días.** • **Interrumpir el tratamiento con Tibsovo si los signos/síntomas graves persisten durante más de 48 horas tras el inicio de los corticosteroides sistémicos.** • **Reanudar el tratamiento con 500 mg de ivosidenib una vez al día cuando los signos/síntomas sean moderados o menores y tras la mejoría del estado clínico.**
Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos > 25 x 10^9/l o un aumento absoluto del recuento total de glóbulos blancos > 15 x 10^9/l con respecto al valor inicial)	• **Iniciar el tratamiento con hidroxicarbamida de acuerdo con los protocolos de atención institucional e iniciar leucoaféresis según se indique clínicamente.** • **Disminuya la hidroxicarbamida sólo tras la mejoría o resolución de la leucocitosis. La interrupción prematura puede provocar una recidiva.** • **Interrumpir el tratamiento con Tibsovo si la leucocitosis no ha mejorado después de iniciar la hidroxicarbamida.** • **Reanudar el tratamiento con 500 mg de ivosidenib una vez al día cuando se haya resuelto la leucocitosis.**
Prolongación del intervalo QTc > 480 a 500 ms. (Grado 2)	• **Monitorizar y suplementar los niveles de electrolitos según se indique clínicamente.** • **Revisar y ajustar los medicamentos concomitantes con efectos conocidos de prolongación del intervalo QTc (ver sección**

	4.5). • **Interrumpir el tratamiento con Tibsovo hasta que el intervalo QTc vuelva a ser ≤ 480 ms.** • **Reanudar el tratamiento con 500 mg de ivosidenib una vez al día después de que el intervalo QTc vuelva a ser ≤ 480 ms.** • **Monitorizar los ECGs semanalmente durante al menos 3 semanas y según se indique clínicamente tras el retorno del intervalo QTc a ≤ 480 ms.**
Prolongación del intervalo QTc > 500 ms. (Grado 3)	• **Monitorizar y suplementar los niveles de electrolitos según se indique clínicamente.** • **Revisar y ajustar los medicamentos concomitantes con efectos conocidos de prolongación del intervalo QTc (ver sección 4.5).** • **Interrumpir el tratamiento con Tibsovo y monitorizar el ECG cada 24 h hasta que el intervalo QTc vuelva a estar dentro de los 30 ms del valor basal o ≤ 480 ms.** • **En caso de prolongación del intervalo QTc > 550 ms, además de la interrupción del tratamiento con ivosidenib ya programada, considerar someter al paciente a estrecha monitorización electrocardiográfica continua hasta que el intervalo QTc vuelva a valores < 500 ms.** • **Reanudar el tratamiento con 250 mg de ivosidenib una vez al día después de que el intervalo QTc vuelva a estar dentro de los 30 ms del valor basal o ≤ 480 ms.** • **Monitorizar los ECGs semanalmente durante al menos 3 semanas y según se indique clínicamente después de que el intervalo QTc vuelva a estar dentro de los 30 ms del valor basal o ≤ 480 ms.** • **Si se identifica una etiología alternativa para la prolongación del intervalo QTc, la dosis puede aumentarse a 500 mg de ivosidenib una vez al día.**
Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia ventricular potencialmente mortal (Grado 4)	• **Interrumpir el tratamiento de forma permanente.**

Otras reacciones adversas de grado 3 o superior	• **Interrumpir el tratamiento con Tibsovo hasta que la toxicidad se resuelva a grado 1 o inferior, o al nivel inicial, y luego reanudar con 500 mg diarios (toxicidad de grado 3) o 250 mg diarios (toxicidad de grado 4).** • **Si se repite la toxicidad de grado 3 (por segunda vez), reducir la dosis de Tibsovo a 250 mg diarios hasta que se resuelva la toxicidad, y luego reanudar a 500 mg diarios.** • **Si la toxicidad de grado 3 se repite (por tercera vez), o la toxicidad de grado 4 se repite, suspender el tratamiento con Tibsovo.**

El grado 1 es leve, el grado 2 es moderado, el grado 3 es grave y el grado 4 es potencialmente mortal.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años, ver secciones 4.8 y 5.2). No se dispone de datos en pacientes de 85 años de edad o mayores.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m2) o moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m2). No se ha determinado una dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m2). Tibsovo se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y esta población de pacientes debe ser monitorizada estrechamente.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). No se ha determinado una dosis recomendada para pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de Child-Pugh). Tibsovo se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, y esta población de pacientes debe ser monitorizada estrechamente.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tibsovo en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Tibsovo se administra por vía oral.

Los comprimidos se toman una vez al día aproximadamente a la misma hora. Los pacientes no deben comer nada durante 2 horas antes y 1 hora después de tomar los comprimidos (ver sección 5.2). Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

Se debe aconsejar a los pacientes que eviten el pomelo y el zumo de pomelo durante el tratamiento. También se debe advertir a los pacientes que no traguen el gel de sílice desecante que se encuentra en el frasco de los comprimidos.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes**
- **Administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 o dabigatrán.**
- **Síndrome del QT largo congénito.**
- **Antecedentes familiares de muerte súbita o arritmia ventricular polimórfica.**
- **Intervalo QT/QTc > 500 ms, independientemente del método de corrección.**

Precauciones y advertencias:
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

<u>Síndrome de diferenciación en pacientes con leucemia mieloide aguda</u>
Se ha notificado síndrome de diferenciación tras el tratamiento con ivosidenib. El síndrome de diferenciación puede poner en riesgo la vida o ser mortal si no se trata. El síndrome de diferenciación se asocia a una proliferación y diferenciación rápida de las células mieloides. Los síntomas incluyen: leucocitosis no infecciosa, edema periférico, pirexia, disnea, derrame pleural, hipotensión, hipoxia, edema pulmonar, neumonitis, derrame pericárdico, erupción cutánea, sobrecarga de líquidos, síndrome de lisis tumoral y aumento de la creatinina.
Los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas del síndrome de diferenciación, aconsejar que contacten con su médico inmediatamente si éstos se producen, y sobre la necesidad de llevar la Tarjeta de información para el paciente consigo en todo momento.

Si se sospecha un síndrome de diferenciación, administrar corticoides sistémicos e iniciar la monitorización hemodinámica hasta la resolución de los síntomas y durante un mínimo de 3 días.

Si se observa leucocitosis, iniciar el tratamiento con hidroxicarbamida de acuerdo con los protocolos de atención institucional y leucoaféresis según se indique clínicamente.

Reducir la dosis de corticosteroides e hidroxicarbamida sólo después de la resolución de los síntomas. Los síntomas del síndrome de diferenciación pueden reaparecer con la interrupción prematura del tratamiento con corticosteroides y/o

hidroxicarbamida. Interrumpir el tratamiento con Tibsovo si los signos/síntomas graves persisten durante más de 48 horas después del inicio de los corticosteroides sistémicos, y reanudar el tratamiento con 500 mg de ivosidenib una vez al día cuando los signos/síntomas sean moderados o menores y tras la mejoría del estado clínico del paciente.

<u>Prolongación del intervalo QTc</u>
Se ha notificado una prolongación del intervalo QTc tras el tratamiento con ivosidenib.

Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento, al menos semanalmente durante las primeras 3 semanas de tratamiento y posteriormente una vez al mes si el intervalo QTc permanece ≤ 480 ms. Cualquier anomalía debe ser tratada inmediatamente (ver sección 4.2). En caso de sintomatología sugestiva, se debe realizar un ECG según clínicamente indicado. En caso de vómitos y/o diarrea graves, se debe realizar una evaluación de alteraciones en los electrolitos séricos, especialmente de la hipopotasemia y del magnesio.

Se debe informar a los pacientes del riesgo de prolongación del intervalo QT, de sus signos y síntomas (palpitaciones, mareo, síncope o incluso parada cardíaca) y se les debe aconsejar que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si se producen.

La administración concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QTc, o con inhibidores moderados o potentes del CYP3A4 puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc y se debe evitar siempre que sea posible durante el tratamiento con Tibsovo. Si no es posible el uso de una alternativa adecuada, los pacientes deben ser tratados con precaución y monitorizados estrechamente por la prolongación del intervalo QTc. Se debe realizar un ECG antes de la coadministración, realizar un seguimiento semanal durante al menos 3 semanas y luego según esté clínicamente indicado. La dosis recomendada de ivosidenib se debe reducir a 250 mg una vez al día si no se puede evitar el uso de inhibidores moderados o potentes del CYP3A4.

Si la administración de furosemida (un sustrato de OAT3) está clínicamente indicada para controlar los signos/síntomas del síndrome de diferenciación, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar desequilibrios electrolíticos y prolongación del intervalo QTc.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o anomalías electrolíticas deben ser vigilados estrechamente, con controles periódicos de ECG y electrolitos, durante el tratamiento con ivosidenib. El tratamiento con Tibsovo se debe interrumpir permanentemente si los pacientes desarrollan una prolongación del intervalo QTc con signos o síntomas de arritmia potencialmente mortal.

Ivosidenib se debe utilizar con precaución en pacientes con niveles de albúmina por debajo del rango normal, o bien con peso más bajo del normal.

Insuficiencia renal grave
No se ha establecido la seguridad y eficacia de ivosidenib en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m2). Tibsovo se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y esta población de pacientes debe ser monitorizada estrechamente.

Insuficiencia hepática
No se ha establecido la seguridad y eficacia de ivosidenib en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de Child-Pugh). Tibsovo se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, y esta población de pacientes debe ser monitorizada estrechamente.

Tibsovo se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

Sustratos del CYP3A4

Ivosidenib induce el CYP3A4 y podría, por lo tanto, disminuir la exposición sistémica a los sustratos del CYP3A4.
Los pacientes deben ser monitorizados para detectar la pérdida de eficacia antifúngica si no se puede evitar el uso de itraconazol o ketoconazol.

Mujeres en edad fértil / anticoncepción
Las mujeres en edad fértil deben someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Tibsovo y evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento.

Las mujeres en edad fértil y los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Tibsovo y durante, al menos, 1 mes después de la última dosis.

Ivosidenib puede disminuir las concentraciones sistémicas de los anticonceptivos hormonales y, por tanto, se recomienda el uso concomitante de un método anticonceptivo de barrera

Intolerancia a la lactosa
Tibsovo contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Interacciones:
<u>Efecto de otros medicamentos sobre ivosidenib</u>

Inductores potentes del CYP3A4
Ivosidenib es sustrato del CYP3A4. Es previsible que la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan (Hypericum perforatum)) disminuya las concentraciones plasmáticas de ivosidenib, y está contraindicada durante el tratamiento con Tibsovo (ver sección 4.3). No se han realizado estudios clínicos que evalúen la farmacocinética de ivosidenib en presencia de un inductor del CYP3A4.

Inhibidores moderados o potentes del CYP3A4
En individuos sanos, la administración de una dosis única de 250 mg de ivosidenib y 200 mg de itraconazol una vez al día durante 18 días aumentó el AUC de ivosidenib en un 169% (IC del90%: 145, 195) sin cambios en la Cmax. La administración concomitante de inhibidores moderados o potentes del CYP3A4 aumenta las concentraciones plasmáticas de ivosidenib. Esto puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc y siempre que sea posible se deben considerar alternativas adecuadas que no sean inhibidores moderados o potentes del CYP3A4 durante el tratamiento con Tibsovo. Si no es posible el uso de una alternativa adecuada los pacientes deben ser tratados con precaución y ser estrechamente monitorizados por la prolongación del intervalo QTc. Si no se puede evitar el uso de inhibidores moderados o potentes del CYP3A4, la dosis recomendada de ivosidenib debe reducirse a 250 mg una vez al día.

- **Los inhibidores moderados del CYP3A4 son: aprepitant, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, pomelo y zumo de pomelo, isavuconazol, verapamilo.**
- **Los inhibidores potentes del CYP3A4 son: claritromicina, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, ritonavir, voriconazol.**

Medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc
La administración concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, antiarrítmicos, fluoroquinolonas, antagonistas de los receptores 5-HT3, antifúngicos triazoles) puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc y se debe evitar siempre que sea posible durante el tratamiento con Tibsovo. Los pacientes deben ser tratados con precaución y ser estrechamente monitorizados por la prolongación del intervalo QTc si no es posible el uso de una alternativa adecuada.

<u>Efecto de ivosidenib sobre otros medicamentos</u>

Interacciones con transportadores

Ivosidenib inhibe la P-gp y tiene el potencial de inducirla. Por lo tanto, puede alterar la exposición sistémica de sustancias activas que son transportadas predominantemente por la P-gp (por ejemplo, dabigatrán). La administración concomitante con dabigatrán está contraindicada.

Ivosidenib inhibe la OAT3, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B3 (OATP1B3). Por lo tanto, puede aumentar la exposición sistémica a los sustratos de OAT3 u OATP1B1/1B3. La administración concomitante de sustratos de OAT3 (por ejemplo, bencilpenicilina, furosemida) o sustratos sensibles a OATP1B1/1B3 (por ejemplo, atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina) debe evitarse siempre que sea posible durante el tratamiento con Tibsovo. Los pacientes se deben tratar con precaución si no es posible utilizar una alternativa adecuada. Si la administración de furosemida está clínicamente indicada para controlar los signos/síntomas del síndrome de diferenciación, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar desequilibrios electrolíticos y prolongación del intervalo QTc.

Inducción enzimática

Enzimas del citocromo P450 (CYP)

Ivosidenib induce CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y puede inducir CYP2C19. Por lo tanto, puede disminuir la exposición sistémica a los sustratos de estas enzimas. Durante el tratamiento con Tibsovo se deben considerar alternativas adecuadas que no sean sustratos de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 o CYP2C9 con estrecho margen terapéutico, o sustratos de CYP2C19. Los pacientes deben ser vigilados por la pérdida de eficacia del sustrato si no se puede evitar el uso de dichos medicamentos.

- **Los sustratos del CYP3A4 con estrecho margen terapéutico incluyen: alfentanilo, ciclosporina, everólimus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirólimus, tacrólimus.**
- **Los sustratos del CYP2B6 con estrecho margen terapéutico incluyen: ciclofosfamida, ifosfamida, metadona.**
- **Los sustratos del CYP2C8 con estrecho margen terapéutico incluyen: paclitaxel, pioglitazona, repaglinida.**
- **Los sustratos del CYP2C9 con estrecho margen terapéutico incluyen: fenitoína, warfarina.**
- **Los sustratos del CYP2C19 incluyen: omeprazol.**

El itraconazol o el ketoconazol no deben utilizarse de forma concomitante con Tibsovo debido a la esperada pérdida de eficacia antifúngica.

Ivosidenib puede disminuir las concentraciones sistémicas de los anticonceptivos hormonales y, por tanto, se recomienda el uso concomitante de un método anticonceptivo de barrera durante al menos 1 mes después de la última dosis.

Uridina difosfato glucuronosiltransferasas (UGTs)
Ivosidenib tiene el potencial de inducir las UGTs y puede, por lo tanto, disminuir la exposición sistémica de los sustratos de estas enzimas (por ejemplo, lamotrigina, raltegravir). Durante el tratamiento con Tibsovo se deben considerar alternativas adecuadas que no sean sustratos de UGT. Los pacientes deben ser vigilados por la pérdida de eficacia del sustrato UGT si no se puede evitar el uso de dichos medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción
Las mujeres en edad fértil se deben someter a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Tibsovo y deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento.

Las mujeres en edad fértil y los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Tibsovo y durante, al menos, 1 mes después de la última dosis.

Ivosidenib puede disminuir las concentraciones sistémicas de los anticonceptivos hormonales y, por lo tanto, se recomienda el uso concomitante de un método anticonceptivo alternativo como los anticonceptivos de barrera.

Embarazo
No se dispone de datos adecuados sobre el uso de ivosidenib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

No se recomienda el uso de Tibsovo durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces. Los pacientes deben ser informados del riesgo potencial para el feto si se utiliza durante el embarazo o si una paciente (o la pareja femenina de un paciente masculino tratado) se queda embarazada durante el tratamiento o durante el período de un mes después de la última dosis.

Lactancia

Se desconoce si ivosidenib y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se han realizado estudios en animales para evaluar la excreción de ivosidenib y sus metabolitos en la leche. No se puede excluir el riesgo en lactantes.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Tibsovo y durante, al menos, 1 mes después de la última dosis.

<u>Fertilidad</u>
No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de ivosidenib en la fertilidad. No se han realizado estudios de fertilidad en animales para evaluar el efecto de ivosidenib. Se observaron efectos indeseables en los órganos reproductores en un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 28 días. Se desconoce la relevancia clínica de estos efectos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ivosidenib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. En algunos pacientes que recibían ivosidenib se han notificado fatiga y mareo (ver sección 4.8), lo cual debe tenerse en cuenta al evaluar la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.
Reacciones adversas

<u>Leucemia mieloide aguda de nuevo diagnóstico en combinación con azacitidina</u>
<u>Resumen del perfil de seguridad</u>
Las reacciones adversas más frecuentes fueron vómitos (40%), neutropenia (31%), trombocitopenia (28%), prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (21%), insomnio (19%).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron el síndrome de diferenciación (8%) y trombocitopenia (3%).

En los pacientes tratados con ivosidenib en combinación con azacitidina, la frecuencia de suspensión del tratamiento con ivosidenib debido a reacciones adversas fue del 6%. Las reacciones adversas que condujeron a la suspensión fueron prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (1%), insomnio (1%), neutropenia (1%) y trombocitopenia (1%).

La frecuencia de interrupción de la dosis de ivosidenib debido a reacciones adversas fue del 35%. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción de la dosis fueron neutropenia (24%), prolongación del intervalo QT del

electrocardiograma (7%), trombocitopenia (7%), leucopenia (4%) y síndrome de diferenciación (3%).

La frecuencia de reducción de la dosis de ivosidenib debido a reacciones adversas fue del 19%. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis fueron prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (10%), neutropenia (8%) y trombocitopenia (1%).

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el estudio AG120-C-009 que incluyó a 72 pacientes con LMA de nuevo diagnóstico aleatorizados y tratados con ivosidenib (500 mg diarios) en combinación con azacitidina. La mediana de la duración del tratamiento con Tibsovo fue de 8 meses (rango de 0,1 a 40,0 meses). Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en las frecuencias de los acontecimientos adversos por todas las causas, de los cuales, una proporción de los acontecimientos para una reacción adversa se puede deber a otras causas distintas a ivosidenib, como la propia enfermedad, otros medicamentos o causas no relacionadas.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes con LMA de nuevo diagnóstico tratados con ivosidenib en combinación con azacitidina en el estudio clínico AG120-C-009 (N=72)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Síndrome de diferenciación, leucocitosis, trombocitopenia, neutropenia
	Frecuentes	Leucopenia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea, mareo
	Frecuentes	Neuropatía periférica
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos[1]
	Frecuentes	Dolor orofaríngeo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en una extremidad, artralgia, dolor de espalda
Exploraciones	Muy frecuentes	Intervalo QT del electrocardiograma

complementarias		**prolongado**

1. **El término agrupado incluye vómitos y arcadas.**

<u>Colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico, previamente tratado</u>
<u>Resumen del perfil de seguridad</u>

Las reacciones adversas más frecuentes fueron fatiga (43%), náuseas (42%), dolor abdominal (35%), diarrea (35%), disminución del apetito (24%), ascitis (23%), vómitos (23%), anemia (19%) y erupción cutánea (15%).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron ascitis (2%), hiperbilirrubinemia (2%) e ictericia colestática (2%).

En los pacientes tratados con ivosidenib, la frecuencia de suspensión del tratamiento debido a reacciones adversas fue del 2%. Las reacciones adversas que condujeron a la suspensión fueron ascitis (1%) e hiperbilirrubinemia (1%).

La frecuencia de interrupción de la dosis de ivosidenib debido a reacciones adversas fue del 16%. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción de la dosis fueron hiperbilirrubinemia (3%), aumento de la alanina aminotransferasa (3%), aumento de la aspartato aminotransferasa (3%), ascitis (2%) y fatiga (2%).
La frecuencia de reducción de la dosis de ivosidenib debido a reacciones adversas fue del 4%. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis fueron la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (3%) y la neuropatía periférica (1%).

<u>Tabla de reacciones adversas</u>
Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el estudio AG120-C-005 que incluyó a 123 pacientes con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico, previamente tratado, aleatorizados y tratados con 500 mg de ivosidenib una vez al día. La mediana de la duración del tratamiento con Tibsovo fue de 2,8 meses (rango de 0,1 a 45,1 meses; media (desviación estándar [DE]) de 6,7 (8,2) meses).

Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en las frecuencias de los acontecimientos adversos por todas las causas, donde una proporción de los acontecimientos de una reacción adversa puede tener otras causas distintas a ivosidenib, como la enfermedad, otros medicamentos o causas no relacionadas.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raras

(< 1/10 000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 3 Reacciones adversas al fármaco notificadas en pacientes con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico tratados con ivosidenib en el estudio clínico AG120-C-005 (N=123)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía periférica, cefalea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Ascitis, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Ictericia colestática, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción[1]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
	Frecuentes	Caída
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada
	Frecuentes	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado, alanina aminotransferasa aumentada, recuento de leucocitos disminuido, recuento de plaquetas disminuido

1. El término agrupado incluye erupción, erupción maculopapular, eritema, erupción macular, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción medicamentosa e hipersensibilidad a fármaco.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de diferenciación en pacientes con leucemia mieloide aguda

En el estudio AG120-C-009, en los 72 pacientes con LMA de nuevo diagnóstico tratados con Tibsovo en combinación con azacitidina, el 14% experimentó síndrome de diferenciación. Ningún paciente suspendió el tratamiento con ivosidenib debido al síndrome de diferenciación y en una minoría de pacientes fueron necesarias las

interrupciones de dosis (3%) para controlar los signos/síntomas. De los 10 pacientes que experimentaron el síndrome de diferenciación, todos se recuperaron después del tratamiento o tras la interrupción de la dosis de Tibsovo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del síndrome de diferenciación fue de 20 días. El síndrome de diferenciación apareció a partir de los 3 días y hasta 46 días después del inicio del tratamiento durante la terapia en combinación.

Prolongación del intervalo QTc

En el estudio AG120-C-009, de los 72 pacientes con LMA de nuevo diagnóstico tratados con ivosidenib en combinación con azacitidina, el 21% notificó una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma; el 11% experimentó reacciones de grado 3 o superior. Según el análisis de los ECG, en el 15% de los pacientes tratados con ivosidenib en combinación con azacitidina, a los que se les realizó al menos una evaluación del ECG posterior al inicio, se observó un intervalo QTc > 500 ms, y en el 24% se produjo un aumento del QTc > 60 ms con respecto al valor inicial. El 1% de los pacientes suspendió el tratamiento con ivosidenib debido a la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, se requirió la interrupción y la reducción de la dosis en el 7% y 10% de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta la aparición de la prolongación del intervalo QT en los pacientes tratados con ivosidenib fue de 29 días. La prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma se produjo a partir de 1 día y hasta 18 meses después del inicio del tratamiento. En el estudio AG120-C-005, de los 123 pacientes con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico tratados con ivosidenib en monoterapia, el 10% notificó una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma; el 2% experimentó reacciones de grado 3 o superior. Según el análisis de los ECG, el 2% de los pacientes tuvo un intervalo QTc > 500 ms y el 5% una prolongación del intervalo QTc > 60 ms con respecto al valor inicial. En el 3% de los pacientes fue necesario reducir la dosis para controlar los signos/síntomas. La mediana del tiempo hasta la aparición de la prolongación del intervalo QT en los pacientes tratados con ivosidenib en monoterapia fue de 28 días. La prolongación del intervalo QT del electrocardiograma se produjo a partir de 1 día y hasta 23 meses después del inicio del tratamiento.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ivosidenib en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de Child-Pugh). Se ha observado una tendencia a una mayor incidencia de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

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

En caso de sobredosis, es probable que la toxicidad se manifieste como una exacerbación de las reacciones adversas asociadas a ivosidenib (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser vigilados estrechamente y recibir el tratamiento sintomático adecuado. No existe un antídoto específico para la sobredosis de ivosidenib.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCNETRACIÓN
L01XM02	IVOSIDENIB	TABLETA RECUBIERTA	250 mg

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

En cuanto a la solicitud de Declaración de nueva entidad química, la Sala encuentra que el principio activo Ivosidenib no se encuentra en Normas Farmacológicas, no se encuentra en ningunas de las excepciones enumeradas en el parágrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002; por tanto, a la luz de este Decreto es una nueva entidad química.

En cuanto a la protección de la información no divulgada, la Sala recomienda a los Grupos de Registro Sanitario y de Apoyo de las Salas Especializadas conceptuar sobre los requisitos relacionados con el esfuerzo considerable, el cual se detallará en el acto administrativo.

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

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

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1 ELAHERE 100mg/20mL (5mg/mL)

Expediente : 20295467
Radicado : 20241302829 / 20261181763
Fecha : 22/11/2024
Interesado : ABBVIE S.A.S.

Composición: Mirvetuximab Soravtansina 100mg/20mL (5mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución para infusión intravenosa.

Indicaciones:
Elahere como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario, resistente al platino y con receptor de folato alfa (FRα) positivo, que hayan recibido de uno a tres regímenes de tratamiento sistémico previos.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS V1 allegado mediante radicado 20241302829. Folio 15766-
- Información para Prescribir versión CCDS V1 allegado mediante radicado 20241302829.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241302829 se solicita evaluación farmacológica para ELAHERE cuyo principio activo es Mirvetuximab Soravtansina 100 mg/20 mL (5 mg/mL) solución para infusión intravenosa en la indicación *"…monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario resistente a platino, con receptor de folato alfa (FRα) positivo, que hayan recibido entre uno y tres esquemas sistémicos previos".* Asimismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002 e Inserto versión CCDS V1 allegado mediante Radicado 20241302829 y la información para prescribir versión CCDS V1 allegado mediante Radicado 20241302829.

Como soportes preclínicos presenta estudios en modelos in vitro y animales de experimentación suficientes para la naturaleza del principio activo (anticuerpo monoclonal anti receptor α de folato unido a pequeña molécula de síntesis con actividad antitubulina DM4), que incluyeron estudios de unión a receptor, cinéticos, farmacodinámicos, toxicidad de dosis única y repetida, genotoxicidad en los que se evidenciaron alteraciones hematológicas, digestivas, locales en el lugar de administración y oculares; hallazgos que no impidieron continuar con el desarrollo de estudios clínicos.

Como soporte clínico presenta 4 estudios:
Estudio cesta NCT01609556 (IMGN853-0401, A Phase 1, First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of IMGN853 in Adults With Ovarian Cancer and Other FOLR1-Positive Solid Tumors), de fase 1, abierto, no aleatorizado, de seguridad, farmacocinético y farmacodinámico de mirvetuximab soravtansine en pacientes adultos con tumores sólidos que habían recaído y eran resistentes a los tratamientos estándar, cuyos resultados describen la farmacocinética, tolerabilidad, dosis máxima tolerada, toxicidad limitante de la dosis, actividad antitumoral de mirvetuximab soravtansine y dosis a utilizar en las siguientes fases de desarrollo, sin que surgieran preocupaciones de seguridad que impidieran continuar el desarrollo de la investigación clínica.

Estudio NCT04296890 (INIGN853-0417, SORAYA: *A Phase 3, Single Arm Study of Mirvetuximab Soravtansine in Platinum-Resistant, Advanced High-Grade Epithelial*

Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers With High Folate Receptor-Alpha Expression) **Un estudio de fase 3, de un solo brazo, que incluyó 106 pacientes con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, peritoneal primario o trompa de Falopio pretratados con bevacizumab, resistentes a platino, cuyos tumores expresan un alto nivel de FRα, a quienes se administró mirvetuximab soravtansine 6 mg/kg peso corporal ideal ajustado administrado por vía intravenosa cada 3 semanas. Como resultado principal se informa tasa de respuesta objetiva (ORR) según RECIST v1.1 evaluada por el investigador de 32.4 % (CI del 95 %: 23.6 % a 42.2 %). Los eventos adversos emergentes con el tratamiento (TEAE) más frecuentes fueron visión borrosa 46 %, náuseas 40 %, queratopatía 37 %, dolor abdominal 33 %, diarrea 31 %, estreñimiento 30 %, fatiga 30 %, ojo seco 27 %, neuropatía periférica 27 % y astenia 21 %.**

La eficacia clínica se sustenta principalmente en el estudio pivotal MIRASOL (IMGN853-0416), ensayo fase III, aleatorizado, multicéntrico y abierto, que incluyó 453 pacientes con cáncer de ovario resistente a platino y alta expresión de FRα, comparando mirvetuximab soravtansina frente a quimioterapia estándar (paclitaxel, doxorrubicina liposomal pegilada o topotecán).

Los resultados demostraron una mejora estadística y clínicamente significativa a favor de mirvetuximab soravtansina en los desenlaces principales y secundarios relevantes:

- **Supervivencia libre de progresión (PFS): 5.62 vs 3.98 meses (HR 0.65).**
- **Supervivencia global (OS): 16.46 vs 12.75 meses (HR 0.67).**
- **Tasa de respuesta objetiva (ORR): 42.3% vs 15.9%.**
  El beneficio fue consistente en los subgrupos evaluados, incluyendo edad, número de líneas previas y tratamientos previos con bevacizumab o PARP inhibidores.

El perfil de seguridad de mirvetuximab soravtansina se caracteriza por eventos adversos frecuentes. Los eventos más relevantes corresponden a:

- **Trastornos oculares (visión borrosa, queratopatía, ojo seco), observados en aproximadamente el 60% de las pacientes, con una proporción menor de eventos grado ≥3; la mayoría fueron reversibles con manejo adecuado, seguimiento oftalmológico y ajustes de dosis.**
- **Neuropatía periférica, mayoritariamente de grado bajo a moderado.**
- **Neumonitis, evento menos frecuentes, pero potencialmente graves, que justifican advertencias específicas y criterios claros de suspensión.**

No se reportaron diferencias en las evaluaciones de calidad de vida entre mirvetuximab soravtansina frente a quimioterapia estándar.

Como soporte clínico adicional presenta el estudio NCT02631876 (IMGN853-0403, FORWARD I: A Randomized, Open Label Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Women With Folate Receptor Alpha Positive Advanced Epithelial

Ovarian Cancer, Primary Peritoneal Cancer or Fallopian Tube Cancer) de fase 3, Abierto, aleatorizado en proporción 2:1 que incluyó 366 pacientes con cáncer epitelial de ovario, peritoneal primario o de trompas de Falopio, resistente a quimioterapia basada en platino (progresión <6 meses tras quimioterapia con platino), con 1–3 líneas previas y expresión tumoral positiva para FRα, quienes fueron asignados a recibir mirvetuximab soravtansine (MIRV, 6 mg/kg cada 21 días) o quimioterapia a elección del investigador (paclitaxel semanal, PLD o topotecán), hasta progresión o toxicidad inaceptable. Se informa que la mediana de PFS por BIRC en la población por intención de tratar en pacientes aleatorizados a MIRV fue de 4.1 meses (IC 95 %: 3.75 a 4.53] versus 4.4 meses (IC 95%: 2.83 a 5.59) para los pacientes aleatorizados a quimioterapia con HR = 0.981 (p = 0.897); en la población FRα-alta la PFS fue de 4.8 meses (IC 95 %: 4.11 a 5.68) entre quienes recibieron MIRV versus 3.3 meses (IC 95%: 1.97 a 5.59) en el grupo control con HR = 0.693 (p = 0.049, no significativa). La mediana de SG en la población por intención de tratar (ITT) en pacientes aleatorizados a MIRV fue de 16.4 meses (IC 95 %: 12.81 a NE] versus 14.0 meses (IC 95%: 11.01 a NE) en el grupo control con HR = 0.815 (p = 0.248); no se alcanzó la mediana de SG en la población FRα-alta en pacientes aleatorizados a MIRV (IC 95%: 12.58 a NE) versus 11.8 meses (IC 95%: 9.20 a NE) en el grupo control con HR = 0.618 (p = 0.033).

Con base en la información farmacológica, clínica y de seguridad presentada por el interesado, mirvetuximab soravtansina demuestra eficacia superior frente a quimioterapia estándar, con un perfil de seguridad manejable y un beneficio clínico relevante en una población con alta necesidad médica no satisfecha. La evidencia disponible respalda la indicación solicitada para pacientes con cáncer de ovario resistente a platino y FRα positivo.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para mirvetuximab soravtansina en la indicación *"…monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario resistente a platino, con alta expresión del receptor de folato alfa (FRα), que hayan recibido entre uno y tres esquemas sistémicos previos*.

Por tanto, se recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Mirvetuximab Soravtansina 100 mg/20mL (5 mg/mL).

Forma farmacéutica: solución para infusión intravenosa.

Indicaciones:

<u>Elahere como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario resistente a</u>

platino, con alta expresión del receptor de folato alfa (FRα), que hayan recibido entre uno y tres esquemas sistémicos previos.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:
Trastornos oculares
Elahere puede causar reacciones adversas oculares graves, como visión borrosa, queratopatía (trastornos de la córnea), ojo seco, fotofobia y dolor ocular [ver REACCIONES ADVERSAS].

Remita a los pacientes con un oftalmólogo para que les realice un examen oftalmológico antes de iniciar el tratamiento con Elahere.

Antes del inicio de cada ciclo, recomiende a los pacientes que informen al médico tratante o a una persona calificada de cualquier síntoma ocular nuevo o que haya empeorado.

Si aparecen síntomas oculares, realice un examen oftalmológico, revise el informe oftalmológico y modifique la dosis de Elahere según sea necesario en función de la gravedad de los hallazgos [ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN].
Se recomienda el uso de gotas oftálmicas lubricantes durante el tratamiento con Elahere. Se recomiendan los esteroides tópicos oftálmicos en pacientes que desarrollen reacciones adversas corneales de grado 2 [ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN].

Vigile a los pacientes en busca de toxicidad ocular y suspenda, reduzca o interrumpa permanentemente el uso de Elahere en función de la gravedad y persistencia de las reacciones adversas oculares [ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN].

Recomiende a los pacientes que eviten el uso de lentes de contacto durante el tratamiento con Elahere a menos que se lo indique un profesional de la salud

Neumonitis
Puede producirse una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave, potencialmente mortal o fatal, incluyendo neumonitis, en pacientes tratados con Elahere [consulte REACCIONES ADVERSAS].

Vigile a los pacientes en busca de signos y síntomas pulmonares de neumonitis, que pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo de tales síntomas deben excluirse mediante las investigaciones apropiadas.

Suspenda Elahere en pacientes que desarrollen neumonitis persistente o recurrente de Grado 2 hasta que los síntomas se resuelvan a ≤ Grado 1 y considere la reducción de la dosis. Suspenda permanentemente Elahere en todos los pacientes con neumonitis de Grado 3 o 4 [ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN]. Los pacientes asintomáticos pueden continuar la dosificación de Elahere con una estrecha vigilancia.

Neuropatía periférica
Se ha producido neuropatía periférica con el tratamiento con Elahere, incluidas reacciones de grado ≥3 [ver REACCIONES ADVERSAS].

Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de neuropatía, como parestesia, hormigueo o sensación de quemazón, dolor neuropático, debilidad muscular o disestesia. En los pacientes que experimenten una neuropatía periférica nueva o que empeore, suspenda la dosis, redúzcala o interrumpa permanentemente la administración de Elahere en función de la gravedad de la neuropatía periférica [ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN].

Toxicidad embriofetal
Basándose en su mecanismo de acción, Elahere podría causar daños embriofetales cuando se administra a mujeres embarazadas porque contiene un compuesto genotóxico (DM4) y afecta a las células en división activa.
Las pacientes con potencial reproductivo deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Elahere y durante los 7 meses posteriores a la última dosis [ver EMBARAZO Y LACTANCIA]

Reacciones adversas:
Experiencia en ensayos clínicos
Estudio 0416
La seguridad de Elahere se evaluó en el estudio 0416, un estudio multicéntrico, abierto, controlado activamente, aleatorizado, de dos grupos (Elahere versus quimioterapia), en pacientes (n=453) con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario resistente al platino [ver ESTUDIOS CLÍNICOS]. Las pacientes recibieron Elahere 6 mg/kg AIBW una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La duración media del tratamiento fue de 5 meses (intervalo: 0.69 a 27.4).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 11% de las pacientes tratadas con Elahere. La reacción adversa grave más frecuente (≥2%) fue, dolor abdominal (3%),

La interrupción permanente de Elahere debido a reacciones adversas se produjo en el 6% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (≥1%) que condujeron a la interrupción permanente fueron neumonitis (2%), visión borrosa (1%) y neuropatía periférica (1%).

Se produjeron retrasos en la dosificación de Elahere debido a una reacción adversa en el 41% de los pacientes tratados con Elahere. Las reacciones adversas que requirieron retrasos en la dosificación en ≥3% de los pacientes incluyeron visión borrosa (19%), queratopatía (17%), ojo seco (6%), neutropenia (5%), neumonitis (5%), fotofobia (4%), catarata (4%).

Se produjeron reducciones en la dosis de Elahere debido a una reacción adversa en el 33% de las pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de dosis en ≥3% de las pacientes incluyeron visión borrosa (14%), queratopatía (10%), neuropatía periférica (6%), ojo seco (5%) y fatiga (3%).

La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron en ≥10% de las pacientes que recibieron Elahere en el estudio 0416. Las reacciones adversas se enumeran por clase del grupo sistémico MedDRA, tasa y frecuencia. Las frecuencias se definen como muy común (≥1/10), común (≥1/100 a < 1/10), poco común (≥1/1,000 a < 1/100), raras (≥1/10,000 a <1/1,000), muy raras (< 1/10,000).

Tabla 4. Reacciones adversas que se presentaron en pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o primario de peritoneo que recibieron Elahere en el estudio 0416

Reacción adversa por grupo sistémico	Elahere (N=218)		Quimioterapia (N=207)	
	Todos los grados % (frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados % (frecuencia)	Grado 3 o 4 %
Trastornos gastrointestinales				
Dolor abdominal [a]	34 (muy común)	3	23	2
Diarrea	29 (muy común)	1	17	< 1
Estreñimiento	27 (muy común)	0	19	< 1
Náuseas	27 (muy común)	2	29	2
Vómito	18 (muy común)	3	18	1
Trastornos oculares				
Evento de visión borrosa [b]	45 (muy común)	9	3	0
Queratopatía [c]	37 (muy común)	11	0	0

Tabla 4. Reacciones adversas que se presentaron en pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o primario de peritoneo que recibieron Elahere en el estudio 0416

Reacción adversa por grupo sistémico	Elahere (N=218)		Quimioterapia (N=207)	
	Todos los grados % (frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados % (frecuencia)	Grado 3 o 4 %
Ojo seco [d]	29 (muy común)	3	5	0
Fotofobia	18 (muy común)	< 1	< 1	0
Cataratas [e]	16 (muy común)	3	< 1	0
Molestias oculares [f]	12 (muy común)	0	< 1	0
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración				
Fatiga [g]	47 (muy común)	3	41	7
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica [h]	37 (muy común)	4	23	4
Cefalea	14 (muy común)	0	10	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético [i]	32 (muy común)	< 1	22	2
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia [j]	11 (muy común)	< 1	29	17
Anemia [k]	10 (común)	< 1	34	10
Trombocitopenia [l]	7 (común)	< 1	16	6
Investigaciones				
Aumento de la aspartato aminotransferasa	11 (muy común)	< 1	4	0
Aumento de la alanina aminotransferasa	9 (común)	< 1	4	0
Disminución de peso	9	0	3	0

Tabla 4. Reacciones adversas que se presentaron en pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o primario de peritoneo que recibieron Elahere en el estudio 0416

Reacción adversa por grupo sistémico	Elahere (N=218)		Quimioterapia (N=207)	
	Todos los grados % (frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados % (frecuencia)	Grado 3 o 4 %
	(común)			
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	4 (común)	0	2	0
Gamma-glutamiltransferasa aumentada	3 (común)	0	< 1	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	18 (muy común)	1	14	< 1
Deshidratación	4 (común)	< 1	< 1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Neumonitis [m]	10 (común)	< 1	< 1	0
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento				
Reacción relacionada con la infusión/ hipersensibilidad [n]	8 (común)	0	13	< 1
Trastornos hepatobiliares				
Hiperbilirrubinemia	< 1 (poco común)	0	0	0

[a] El dolor abdominal incluye dolor abdominal PT, dolor abdominal superior, malestar abdominal y dolor abdominal inferior
[b] El evento de visión borrosa incluye los PT visión borrosa, agudeza visual reducida, flotadores vítreos, trastorno de la acomodación y diplopía.
[c] La queratopatía incluye queratopatía PT, queratitis, microquistes epiteliales corneales, queratitis punteada, depósitos corneales, trastorno corneal, erosión corneal opacidad corneal.
[d] El ojo seco incluye PT ojo seco y lagrimeo aumentado.
[e] La catarata incluye la catarata PT, la catarata cortical y la catarata nuclear
[f] Las molestias oculares incluyen PT dolor ocular, irritación ocular, prurito ocular.
[g] La fatiga incluye fatiga de los PT y astenia
[h] La neuropatía periférica incluye PT neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, parestesia, neurotoxicidad, hipoestesia, neuropatía sensoriomotora periférica, polineuropatía y neuropatía motora periférica.
[i] El dolor musculoesquelético incluye los PT artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor en la extremidad, espasmos musculares, dolor torácico no cardíaco, rigidez musculoesquelética, dolor de cuello, dolor óseo, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético y molestias musculo esqueléticas
[j] La anemia incluye anemia PT y hemoglobina disminuida
[k] La trombocitopenia incluye trombocitopenia PT
[l] La neutropenia incluye neutropenia PT
[m] La neumonitis incluye la neumonitis PT, la enfermedad pulmonar intersticial, la insuficiencia respiratoria, y la neumonía organizada
[n] La reacción/hipersensibilidad relacionada con la infusión incluye SMQ Hipersensibilidad estrecha y PT eritema y rubor que ocurren dentro de los 3 días de la dosificación.

Estudio 0417

La seguridad de Elahere se evaluó en el estudio 0417, un estudio abierto de un solo grupo en pacientes (n=106) con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o

peritoneal primario resistente al platino [ver ESTUDIOS CLÍNICOS]. Las pacientes recibieron Elahere 6 mg/kg AIBW una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La duración media del tratamiento fue de 4.2 meses (intervalo: 0.7 a 13.3).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 9% de los pacientes tratados con Elahere. Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥2%) fueron Neumonitis (3%).

La interrupción permanente de Elahere debido a reacciones adversas se produjo en el 10% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (≥2%) que condujeron a la interrupción permanente fueron trombocitopenia (4%) y neumonitis (2%). Una paciente (0.9%) interrumpió permanentemente el uso de Elahere debido a un deterioro visual (disminución unilateral a BCVA ≤ 20/200 que se resolvió al valor de referencia tras la interrupción).

Se produjeron retrasos en la dosificación de Elahere debido a una reacción adversa en el 33% de los pacientes tratados con Elahere. Las reacciones adversas que requirieron retrasos en la dosificación en ≥3% de los pacientes incluyeron visión borrosa (15%), queratopatía (14%), neutropenia (7%), ojo seco (4%), cataratas (4%), neumonitis (4%), trombocitopenia (3%) y aumento de la gamma glutamiltransferasa (3%).

Se produjeron reducciones de la dosis de Elahere debido a una reacción adversa en el 20% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de dosis en ≥3% de los pacientes incluyeron visión borrosa (12%) y queratopatía (8%).

La tabla 5 resume las reacciones adversas (≥10%) en pacientes tratados con Elahere en el estudio 0417

Tabla 5. Reacciones adversas ocurridas en pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o primario de peritoneo que recibieron Elahere en el estudio 0417.

Reacción adversa por grupo sistémico	Elahere (N=106)	
	Todos los grados % (frecuencia)	Grado 3 o 4 %
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	39 (muy común)	0
Dolor abdominal [a]	36 (muy común)	7
Diarrea	31 (muy común)	3
Estreñimiento	30 (muy común)	< 1

Tabla 5. Reacciones adversas ocurridas en pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o primario de peritoneo que recibieron Elahere en el estudio 0417.

Reacción adversa por grupo sistémico	Elahere (N=106)	
	Todos los grados % (frecuencia)	Grado 3 o 4 %
Vómito	19 (muy común)	0
Trastornos oculares		
Evento de visión borrosa [b]	49 (muy común)	8
Queratopatía [c]	39 (muy común)	9
Ojo seco [d]	28 (muy común)	2
Fotofobia	16 (muy común)	0
Cataratas [e]	20 (muy común)	5
Molestias oculares [f]	11 (muy común)	0
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Fatiga [g]	49 (muy común)	3
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica [h]	35 (muy común)	3
Cefalea	9 (muy común)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético [i]	38 (muy común)	< 1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia [j]	15 (muy común)	2
Anemia [k]	13 (muy común)	2
Trombocitopenia [l]	9 (común)	2
Investigaciones		
Aumento de la aspartato aminotransferasa	15 (muy común)	2
Gamma-glutamiltransferasa aumentada	12 (muy común)	5
Aumento de la alanina aminotransferasa	11 (muy común)	< 1
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	11	2

Tabla 5. Reacciones adversas ocurridas en pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o primario de peritoneo que recibieron Elahere en el estudio 0417.

Reacción adversa por grupo sistémico	Elahere (N=106)	
	Todos los grados % (frecuencia)	Grado 3 o 4 %
	(muy común)	
Disminución de peso	7 (común)	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	19 (muy común)	< 1
Deshidratación	< 1 (poco común)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Neumonitis [m]	10 (muy común)	2
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento		
Reacción relacionada con la infusión/ hipersensibilidad [n]	9 (común)	< 1
Trastornos hepatobiliares		
Hiperbilirrubinemia	3 (común)	0

[a] El dolor abdominal incluye dolor abdominal PT, dolor abdominal superior, malestar abdominal y dolor abdominal inferior
[b] El evento de visión borrosa incluye PT visión borrosa, agudeza visual reducida, discapacidad visual, flotadores vítreos, trastorno de la acomodación, diplopía, presbicia y trastorno de la refracción
[c] La queratopatía incluye queratopatía PT, queratitis, microquistes epiteliales corneales, queratitis punteada, depósitos corneales, trastorno corneal y defecto del epitelio corneal.
[d] El ojo seco incluye PT ojo seco y lagrimeo aumentado.
[e] La catarata incluye catarata PT
[f] Las molestias oculares incluyen PT molestias oculares, dolor ocular, irritación ocular, prurito ocular y sensación de cuerpo extraño en el ojo
[g] La fatiga incluye fatiga PT y la astenia
[h] La neuropatía periférica incluye PT neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, parestesia, neurotoxicidad, hipoestesia, polineuropatía y neuropatía motora periférica.
[i] El dolor musculoesquelético incluye los PT artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor en la extremidad, espasmos musculares, dolor torácico no cardíaco, rigidez musculoesquelética, dolor musculoesquelético y dolor torácico musculoesquelético
[j] La anemia incluye anemia PT
[k] La trombocitopenia incluye trombocitopenia PT y disminución del recuento de plaquetas
[l] La neutropenia incluye neutropenia PT y disminución del recuento de neutrófilos
[m] La neumonitis incluye la neumonitis PT, la enfermedad pulmonar intersticial y la insuficiencia respiratoria
[n] La reacción/hipersensibilidad relacionada con la infusión incluye SMQ Hipersensibilidad estrecha y PT eritema, eritema del párpado y rubor que ocurren dentro de los 3 días de la dosificación.

Reacciones adversas importantes

Trastornos oculares

Se produjeron reacciones adversas oculares en el 59% de los pacientes tratados con Elahere. El once por ciento (11%, 73/682) de los pacientes experimentaron reacciones adversas oculares de grado 3 y < 1% (2/682) experimentaron eventos de grado 4. Las

reacciones adversas oculares de ≥ Grado 3 más frecuentes fueron visión borrosa (5%) y queratopatía y catarata (ambas 4%).

La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera reacción adversa ocular fue de 5.1 semanas (intervalo: 0.1 a 68.6). De los pacientes que experimentaron acontecimientos oculares, el 53% tuvo una resolución completa (grado 0) y el 38% tuvo una mejoría parcial (definida como una disminución de la gravedad en uno o más grados con respecto al peor grado).

Las reacciones adversas oculares condujeron a retrasos de la dosis en el 24% de los pacientes y a reducciones de la dosis en el 15% de los pacientes. Las reacciones adversas oculares condujeron a la interrupción permanente de Elahere en el 1% de los pacientes.

Neumonitis
Se produjo neumonitis en 10% de los pacientes tratados con Elahere, incluyendo 0.9% (6/682) de pacientes con eventos de grado 3, y 0.2% (1/682) de pacientes con un evento de grado 4. Dos pacientes (0.3%) murieron por insuficiencia respiratoria. Un paciente (0.2%) murió debido a insuficiencia respiratoria en el contexto de una neumonitis de Grado 2 y metástasis pulmonares confirmadas en la autopsia. Un paciente (0.2%) murió debido a insuficiencia respiratoria de etiología desconocida sin neumonitis concurrente.

La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neumonitis fue de 18.1 semanas (intervalo de 1.6 a 97.0). La neumonitis provocó retrasos de la dosis de Elahere en el 3%, reducciones de la dosis en el 1% y la interrupción definitiva en 3% de los pacientes.

Neuropatía periférica
Se produjo neuropatía periférica en el 36% de los pacientes tratados con Elahere a lo largo de los ensayos clínicos; 3% de los pacientes experimentaron neuropatía periférica de grado 3. Las reacciones adversas por neuropatía periférica incluyeron neuropatía periférica (20%), neuropatía sensorial periférica (9%), parestesia (6%), neurotoxicidad (3%), hipoestesia (1%), neuropatía motora periférica (0.9%), polineuropatía (0.3%) y neuropatía sensomotora periférica (0.1%).

La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neuropatía periférica fue de 5.9 semanas (rango de 0.1 a 126.7). De los pacientes que experimentaron neuropatía periférica, 23% tuvo una resolución completa y 12% una mejoría parcial (definida como una disminución de la gravedad en uno o más grados con respecto al peor grado) en el último seguimiento. La neuropatía periférica dio lugar a retrasos de la dosis de Elahere en el 2%, reducciones de la dosis en el 4% y condujo a la interrupción permanente en 0.7% de los pacientes.

Interacciones:
No se han realizado estudios clínicos que evalúen el potencial de interacción de mirvetuximab soravtansina con otros fármacos.

DM4 es un sustrato del CYP3A4. El uso concomitante de Elahere con inhibidores fuertes de CYP3A4 puede aumentar la exposición a DM4 no conjugada, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas con Elahere. Vigile estrechamente a los pacientes para detectar reacciones adversas con Elahere cuando se utilice concomitantemente con inhibidores fuertes de CYP3A4.
Poblaciones Especiales:

Embarazo y lactancia:
Embarazo
Basándose en su mecanismo de acción, mirvetuximab soravtansina puede causar daño embriofetal cuando se administra a una paciente embarazada, ya que contiene un compuesto genotóxico (DM4) y afecta a las células en división activa [ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS y DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD]. Se sabe que la inmunoglobulina G (IgG) humana atraviesa la barrera placentaria; por lo tanto, mirvetuximab soravtansina tiene el potencial de transmitirse de la paciente embarazada al feto en desarrollo. No hay datos disponibles en humanos sobre el uso de mirvetuximab soravtansina en pacientes embarazadas para informar de un riesgo asociado al fármaco.

Advierta a las pacientes del riesgo potencial para el feto. Las mujeres con potencial reproductivo deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Elahere y durante los 7 meses siguientes a la última dosis. Las pacientes que se queden embarazadas deben ponerse inmediatamente en contacto con su médico.

Datos (animales y/o humanos)
No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva o del desarrollo en animales con mirvetuximab soravtansina. El componente citotóxico de Elahere, DM4, altera la función de los microtúbulos, es genotóxico y puede ser tóxico para las células en división activa, lo que sugiere que tiene potencial para causar embriotoxicidad y teratogenicidad

Lactancia
No existen datos sobre la presencia de mirvetuximab soravtansina en la leche materna ni sobre los efectos en el lactante o la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en un lactante, aconseje a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con Elahere y durante 1 mes después de la última dosis.

Efectos en conducción o manejo de maquinaria:

No se han realizado estudios sobre los efectos del mirvetuximab soravtansina en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Elahere puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes pueden experimentar alteraciones visuales o neuropatía periférica durante el tratamiento con Elahere [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS].

Vía de administración: Infusión intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:
Selección de pacientes
Seleccione a las pacientes para el tratamiento del cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario resistente al platino con Elahere en función de la presencia de expresión tumoral FRα [ver ESTUDIOS CLÍNICOS].
Dosificación recomendada y medicación previa
La dosis recomendada de Elahere es de 6 mg/kg de peso corporal ideal ajustado (AIBW, por sus siglas en inglés) administrados una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días) en infusión intravenosa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La dosificación basada en el AIBW reduce la variabilidad de la exposición en pacientes con bajo peso o sobrepeso.

La dosis total de Elahere se calcula en función del AIBW de cada paciente mediante la siguiente fórmula:

AIBW = Peso corporal ideal (IBW [kg]) + 0.4*(Peso real [kg] - IBW)
IBW femenino [kg] = 0.9*altura[cm] - 92

Medicación previa y cuidados oculares necesarios
Medicación previa
Administre los medicamentos previos de la Tabla 1 antes de cada infusión de Elahere para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (IRR, por sus siglas en inglés), las náuseas y el vómito.

Tabla 1. Medicación previa antes de cada infusión de Elahere

Medicación previa	Ruta de administración	Ejemplos (o equivalentes)	Tiempo de administración antes de la infusión de Elahere
Corticosteroides	Intravenoso	dexametasona 10 mg	como mínimo 30 minutos antes
Antihistamínico	por vía oral o intravenosa	difenhidramina 25 mg a 50 mg	
Antieméticos	por vía oral o intravenosa	antagonista del receptor de serotonina 5-HT3 o alternativas apropiadas	antes de cada dosis y tras la administración de otra medicación previa

Para los pacientes que experimenten náuseas y/o vómitos, considere antieméticos adicionales según sea necesario.

Para los pacientes que experimenten IRR Grado ≥2, considere una medicación previa adicional con dexametasona 8 mg BID (o equivalente) el día antes de la administración de Elahere.

Exámenes oftalmológicos y medicación previa
Examen oftálmico: **Realice un examen oftalmológico que incluya agudeza visual y examen con lámpara de hendidura antes de iniciar el tratamiento con Elahere, y posteriormente si el paciente desarrolla síntomas oculares nuevos o que empeoran antes de la siguiente dosis.**

Esteroides tópicos oftálmicos: **Para los pacientes que presenten signos de reacciones adversas corneales ≥ Grado 2 (queratopatía) en el examen con lámpara de hendidura, se recomienda la profilaxis secundaria con esteroides tópicos oftálmicos para los ciclos posteriores de Elahere, a menos que el oftalmólogo del paciente determine que los riesgos superan los beneficios de dicha terapia.**
Administre gotas oftálmicas de esteroides el día de la infusión y durante los 7 días siguientes de cada ciclo subsiguiente de Elahere (ver tabla 3).

Espere al menos 10 minutos o según las indicaciones de la información local de prescripción tras la administración de esteroides tópicos oftálmicos antes de instilarse gotas oftálmicas lubricantes.

La presión intraocular se debe comprobar con frecuencia durante el tratamiento con esteroides tópicos oftálmicos.

Gotas oftálmicas lubricantes**: indique a los pacientes que utilicen gotas oftálmicas lubricantes durante todo el tratamiento con Elahere.**

Dosis omitida o retrasada
N/A

Modificación de la dosis
En la tabla 2 se indican los niveles de reducción de dosis y en la tabla 3 las modificaciones de dosis de Elahere debidas a reacciones adversas.

En pacientes que desarrollen síntomas oculares nuevos o que empeoren, realice un examen oftalmológico antes de administrar la dosis. Revise el informe del examen oftalmológico y determine la dosis de Elahere en función de la gravedad de los hallazgos en el ojo más gravemente afectado.

Tabla 2. Calendario de reducción de dosis

	Niveles de dosis de Elahere
Dosis inicial	**6 mg/kg de AIBW una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días)**
Reducción de la primera dosis	**5 mg/kg de AIBW una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días)**
Reducción de la segunda dosis	**4 mg/kg AIBW* una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días)**

*** Suspender permanentemente en pacientes que no toleren 4 mg/kg de AIBW.**

Tabla 3. Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad de la reacción adversa	Modificación de la dosis
Queratitis/queratopatía	**Queratitis/queratopatía superficial no confluente**	**Vigilar**
	Queratitis/queratopatía superficial confluente, un defecto epitelial de la córnea o una pérdida de 3 líneas o más en la agudeza visual mejor corregida.	**Retenga la dosis hasta que mejore a queratitis/queratopatía superficial no confluente o mejor o se resuelva, luego mantenga al mismo nivel de dosis. Considere la reducción de la dosis en pacientes con queratitis/queratopatía confluente recurrente a pesar del mejor tratamiento de apoyo o en pacientes con toxicidad ocular que dure más de 14 días.**
	Úlcera corneal u opacidad en el estroma o agudeza visual a distancia mejor corregida 6/60 o peor	**Retenga la dosis hasta que mejore a queratitis/queratopatía superficial no confluente o mejor o se resuelva, entonces reduzca en un nivel de dosis.**
	Perforación corneal	**Interrumpir permanentemente**
Neumonitis	**Grado 1**	**Vigilar**
	Grado 2	**Retener la dosis hasta el grado 1 o menos, luego mantener al mismo nivel de dosis o considerar la reducción de la dosis si es recurrente, dura más de 28**

Tabla 3. Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad de la reacción adversa	Modificación de la dosis
		días, o a discreción del médico.
	Grado 3 o 4	Interrumpir permanentemente.
Neuropatía periférica	Grado 2	Retenga la dosis hasta el grado 1 o menos, luego reduzca un nivel de dosis.
	Grado 3 ó 4	Interrumpir permanentemente
Reacciones/hipersensibilidad relacionado con la infusión	Grado 1	Mantener la velocidad de infusión
	Grado 2	• Interrumpa la infusión y administre tratamiento de apoyo. • Tras la recuperación de los síntomas, reanude la infusión al 50% de la velocidad anterior y, si no aparecen más síntomas, aumente la velocidad según proceda hasta completar la infusión. • Administre medicación previa adicional con dexametasona 8 mg PO BID el día antes de la infusión (o equivalente local) para futuros ciclos.
	Grado 3 o 4	• Detenga inmediatamente la infusión y administre tratamiento de apoyo. • Recomendar al paciente que busque tratamiento de urgencia y notifique inmediatamente a su profesional de la salud si los síntomas relacionados con la infusión reaparecen tras el alta de la zona de infusión. • Interrumpir permanentemente
Hematológico	Grado 3 o 4	Retenga la dosis hasta el grado 1 o menos, y luego

Tabla 3. Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad de la reacción adversa	Modificación de la dosis
		reanúdela a un nivel de dosis inferior.
Otras reacciones adversas	**Grado 3**	**Retenga la dosis hasta el grado 1 o menos, y luego reanúdela a un nivel de dosis inferior.**
	Grado 4	**Interrumpir permanentemente**

*** Criterios Terminológicos Comunes para Eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 5.0.**

Preparación y administración

- **Inspeccione visualmente si hay partículas o decoloración antes de la administración.**
- **No lo utilice si la solución está descolorida o turbia, o si hay partículas extrañas.**
- **Elimine cualquier producto no utilizado o material de desecho de acuerdo con los requisitos locales.**
- **Utilice una técnica aséptica para preparar Elahere.**

Preparación

Calcule la dosis (mg) (basada en el AIBW del paciente), el volumen total (mL) de solución requerido y el número de viales de Elahere necesarios. Se necesitará más de un vial para una dosis completa.

Saque los viales de Elahere del refrigerador y deje que reposen a temperatura ambiente.

Agite suavemente e inspeccione cada vial antes de extraer el volumen de dosis calculado de Elahere.
No agite el vial.

Retire el volumen de dosis calculado de Elahere para su posterior dilución.

Elahere no contiene conservadores y está destinado a una sola dosis. Deseche cualquier solución sin utilizar que quede en el vial.

Dilución

Elahere debe diluirse antes de su administración con dextrosa al 5% hasta una concentración final de 1 mg/mL a 2 mg/mL.

Elahere es incompatible con cloruro de sodio al 0.9% (p/v). Elahere no debe mezclarse con ningún otro medicamento o fluido intravenoso.

Determine el volumen de dextrosa al 5% necesario para alcanzar la concentración final del fármaco diluido. Retire el exceso de glucosa al 5% de una bolsa intravenosa precargada o añada el volumen calculado de glucosa al 5% a una bolsa intravenosa estéril vacía. A continuación, añada el volumen de dosis calculado de Elahere a la bolsa intravenosa.

Mezcle sutilmente la solución diluida del medicamento invirtiendo lentamente la bolsa varias veces para asegurar una mezcla uniforme. No agite ni sacuda.

Si la solución diluida para perfusión no se utiliza inmediatamente, consérvela a temperatura ambiente [(18°C a 25°C (64.4°F a 77°F)] máximo durante 8 horas (incluido el tiempo de perfusión), o refrigerada a 2°C a 8°C (36°F a 46°F) máximo durante 24 horas.

Si está refrigerada, deje que la bolsa de infusión alcance la temperatura ambiente antes de su administración.

Tras la refrigeración, administre la solución diluida para perfusión en un plazo de 8 horas (incluido el tiempo de perfusión).

No congele la solución de infusión preparada

Administración
Inspeccione visualmente la bolsa de infusión intravenosa de Elahere en busca de partículas y decoloración antes de la administración.

Administre la medicación previa antes de la administración de Elahere (ver Medicación previa y cuidados oculares requeridos).

Administre Elahere únicamente como infusión intravenosa, con un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0.2 o 0.22. No lo sustituya por otros materiales de membrana.

Evite el uso de dispositivos de administración que contengan Di-2-etilhexilftalato (DEHP).

Administre la dosis inicial como infusión intravenosa a una velocidad de 1 mg/min. Si se tolera bien después de 30 minutos a 1 mg/min, la velocidad de infusión puede aumentarse a 3 mg/min. Si se tolera bien después de 30 minutos a 3 mg/min, la velocidad de infusión puede aumentarse a 5 mg/min.

Si no se producen reacciones relacionadas con la infusión con la dosis anterior, las infusiones posteriores deben iniciarse a la velocidad máxima tolerada y pueden aumentarse hasta una velocidad de infusión máxima de 5 mg/min, según se tolere.

Tras la infusión, lave la vía intravenosa con glucosa al 5% para asegurar la administración de la dosis completa. No utilice ningún otro líquido intravenoso para el lavado

Dosificación en poblaciones especiales
Pediatría
No se ha establecido la seguridad y eficacia del mirvetuximab soravtansina en menores de 18 años.

Geriatría
No se recomienda ajustar la dosis de Elahere en pacientes ≥65 años de edad [ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS].

Insuficiencia renal
No se recomienda ajustar la dosis de Elahere en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (depuración de creatina [CLcr] 30 a 89 mL/min). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (CLcr de 15 a < 30 mL/min) o de la enfermedad renal terminal sobre Elahere [ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS].

Insuficiencia hepática
No se recomienda ajustar la dosis de Elahere en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ULN y AST >ULN o bilirrubina total >1 a 1.5 veces ULN y cualquier AST) [ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS].

Evite el uso de Elahere en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina total >1.5 ULN).

SOBREDOSIS
No se conoce ningún tratamiento/antídoto disponible para la sobredosis de mirvetuximab soravtansina. En caso de sobredosis, vigile al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y administre el tratamiento de apoyo adecuado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

ATC	Principio Activo	Forma Farmacéutica	Concentración
L01FX26	Mirvetuximab Soravtansine	Solución para infusión intravenosa	5 mg/ml (vial x 20 mL)

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

En cuanto a la solicitud de Declaración de nueva entidad química, la Sala encuentra que Mirvetuximab Soravtansine no se encuentra en Normas Farmacológicas, no se encuentra en ningunas de las excepciones enumeradas en el parágrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002; por tanto, a la luz de este Decreto es una nueva entidad química. Adicionalmente, la Sala considera que no es similar terapéuticamente a algún medicamento incluido en Normas Farmacológicas.

En cuanto a la protección de la información no divulgada, la Sala recomienda a los Grupos de Registro Sanitario y de Apoyo de las Salas Especializadas conceptuar sobre los requisitos relacionados con el esfuerzo considerable, el cual se detallará en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.0 del producto ELAHERE 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.

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

3.1.2.2 TECVAYLI® 10mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20297819
Radicado : 20241332859
Fecha : 23/12/2024
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición: Cada vial de 3 mL contiene 30 mg de teclistamab (10 mg de teclistamab por mL)

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:
TECVAYLI® está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

TECVAYLI® está indicado con daratumumab para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recaído o refractario quienes han recibido al menos una terapia previa.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS 02 Feb 24 allegado mediante radicado 20241332859.
- Información para Prescribir versión CCDS 02 Feb 24 allegado mediante radicado 20241332859.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241332859 se solicita evaluación farmacológica para teclistamab solución inyectable 10 mg/mL (Tecvayli® 10 mg/mL) en la indicación *"1) Tecvayli® está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y 2) indicado con daratumumab para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recaído o refractario quienes han recibido al menos una terapia previa".* Asimismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos y aprobación de inserto e información para prescribir versión CCDS 02 Feb 24, allegados mediante Radicado 20241332859.

Como soporte presenta desarrollo preclínico en modelos in vitro y animales de experimentación suficientes para la naturaleza del principio activo (anticuerpo monoclonal biespecífico anti CD38 y antígeno de maduración de células B -BCMA.), que incluyeron estudios de unión a receptor, cinéticos, farmacodinámicos, inmunogenicidad, toxicidad aguda en los que se evidenciaron alta especificidad de unión a los blancos farmacológicos, sin que surgieran señales de seguridad que impidieran continuar con el desarrollo de estudios clínicos con teclistamab.

Como soporte clínico principal para la indicación como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 presenta el estudio NCT04557098 (MajesTEC-1) de fase 1-2, abierto de un solo brazo. Informa resultados con corte de datos del 22 de agosto de 2023 (mismos datos previamente evaluados por la Sala, en Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB numerales 3.1.2.2 y 3.1.2.3), entre los que se destaca que el punto final primario de la tasa de respuesta objetiva (ORR) evaluada por comité independiente (IRC), basada en los criterios IMWG 2016, en el conjunto de análisis de todos los tratados (N=165) fue del 63.0% (IC del 95%: 55.2 a 70.4). Se reportaron respuestas parciales muy buenas o mejores, respuestas completas o mejores, y respuestas completas estrictas (sCR) para el 59.4% (IC del 95%: 51.5 a 67.0), 46.1% (IC del 95%: 38.3 a 54.0) y 38.8% (IC del 95%: 31.3 a 46.7) de los sujetos, respectivamente. El tiempo mediano hasta la mejor respuesta fue de 4.1 meses (rango: 1.1 a 23.7). Cuarenta y ocho de 56 sujetos evaluables para enfermedad residual mínima (MRD) (85.7%; IC del 95%: 73.8% a 93.6%) lograron negatividad para MRD en 10-5. Con un seguimiento mediano de 30.4 meses en el conjunto de análisis de todos los tratados, la SLP mediana (según evaluación del IRC) fue de 11.4 meses (IC del 95%: 8.8 a 16.4), y la sobrevida global (SG) mediana fue de 22.2 meses (IC del 95%: 15.1 a 29.9). Entre los respondedores (N=104), el seguimiento mediano fue de 30.6 meses y la mediana de la duración de la respuesta (DOR) fue de 24.0 meses (IC del 95%: 17.0 a no evaluable), lo que fue maduro con el 47.1% de los sujetos censurados.

Como soporte clínico principal para la indicación con daratumumab para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recaído o refractario quienes han recibido al menos una terapia previa presenta el estudio NCT05083169 (MajesTEC-3, *A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination With Daratumumab SC (Tec-Dara) Versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma)* de fase, 3 en curso de fase 3, internacional, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado en proporción 1:1 y sin enmascaramiento, que incluyó 587 pacientes con mieloma múltiple recaído o refractario, previamente tratados con 1 a 3 líneas de terapia. Los pacientes fueron asignados a recibir teclistamab + daratumumab (291) o daratumumab + dexametasona + pomalidomida (DPd) o bortezomib (DVd) (296). Como resultados principales informa que con una mediana de seguimiento de 34.5 meses se han presentaron 231 eventos de SLP (Tec-Dara: 44; DPd/DVd: 187), la mediana de SLP no se ha alcanzado vs 18.1 meses (IC 95%: 14.6 a 22.8), HR: 0.17 (IC del 95 %: 0.12 a 0.23), p menor a 0.001; la tasa de SLP a los 2 años fue del 85.2% (IC 95%: 80.4 a 88.9) en el grupo Tec-Dara y del 42.2% (IC 95%: 36.3 a 48.0) en el grupo control; a los 3 años fue del 83.4% (IC 95%: 78.2 a 87.4) en el grupo Tec-Dara vs. 29.7% (IC 95%: 23.6 a 36) en el grupo DPD/DVD. A los 24 meses sobreviven en el grupo Tec-Dara 86.5 % (IC 95 %: 78.3 a 87.2) frente a 76.4 % (IC 95 %: 71.1 a 80.9) en grupo control y a los 36 meses

83.3 % (IC 95%: 81.9 a 90) frente a 65.0 % (IC 95%: 58.8 a 70.5); HR: 0.46 (IC 95%: 0.32 a 0.65). En relación con la seguridad informa que la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento grado 3 y 4 fue de 95.1% en el grupo Tec-Dara vs 96.6% en el grupo control, las tasas de TEAEs de grado 5 de 7.8% vs 6.2%; TEAEs graves fueron 70.7% vs 62.4%); la incidencia de TEAEs que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron 4.6% vs 5.5%. No presenta datos de evaluaciones de calidad de vida.

La Sala considera que la información presentada permite concluir que: 1) evidencia de moderada certeza (1 ensayo clínico controlado, abierto, en curso, estudio MajesTEC-3) sugiere que teclistamab administrado a pacientes adultos con mieloma múltiple recaído o refractario quienes han recibido al menos una terapia previa produce un efecto en SLP en comparación con tratamiento con daratumumab + pomalidomida + dexametasona (DPd) o daratumumab + bortezomib + dexametasona (DVd); moderada certeza de efecto en SG; moderada a baja certeza de perfil de seguridad similar; sin datos sobre efectos en calidad de vida y 2) evidencia de muy baja certeza (1 estudio de un brazo, MajesTEC-1) sugiere beneficio en SLP, SG y calidad de vida en pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

Por lo anterior, la Sala recomienda:

- **Aprobar la evaluación farmacológica de teclistamab en asociación con daratumumab con la siguiente indicación: *"Teclistamab (Tecvayli®) en combinación con daratumumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos una línea de tratamiento previa, incluyendo un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador".***

- **Requerir al interesado para que presente información clínica adicional de adecuada calidad metodológica que contribuya a disminuir la incertidumbre en el balance beneficio/riesgo de monoterapia con teclistamab en la indicación: *" TECVAYLI® está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38"*.**

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

3.1.2.3 TECVAYLI® 90mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20297829
Radicado : 20241332978
Fecha : 23/12/2024
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:
Cada vial de 1,7 mL contiene 153 mg de teclistamab (90 mg de teclistamab por mL)

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:
TECVAYLI® está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS 02 Feb 24 allegado mediante radicado 20241332978.
- Información para Prescribir versión CCDS 02 Feb 24 allegado mediante radicado 20241332978

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241332978 se solicita evaluación farmacológica para teclistamab solución inyectable 153 mg / 1.7 mL (90 mg / mL) (Tecvayli® 90 mg/mL) en la indicación *"1) Tecvayli® está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y 2) indicado con daratumumab para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recaído o refractario quienes han recibido al menos una terapia previa".* Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos, declaración de esfuerzo considerable y aprobación de inserto e información para prescribir versión CCDS 02 Feb 24, allegados mediante Radicado 20241332978.

Como soporte presenta desarrollo preclínico en modelos in vitro y animales de experimentación suficientes para la naturaleza del principio activo (anticuerpo monoclonal biespecífico anti CD38 y antígeno de maduración de células B -BCMA.), que incluyeron estudios de unión a receptor, cinéticos, farmacodinámicos, inmunogenicidad, toxicidad aguda en los que se evidenciaron alta especificidad de unión a los blancos farmacológicos, sin que surgieran señales de seguridad que impidieran continuar con el desarrollo de estudios clínicos con teclistamab.

Como soporte clínico principal para la indicación como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 presenta el estudio NCT04557098 (MajesTEC-1) de fase 1-2, abierto de un solo brazo. Informa resultados con corte de datos del 22 de agosto de 2023 (mismos datos previamente evaluados por la Sala, en Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB numerales 3.1.2.2 y 3.1.2.3), entre los que se destaca que el punto final primario de la tasa de respuesta objetiva (ORR) evaluada por comité independiente (IRC), basada en los criterios IMWG 2016, en el conjunto de análisis de todos los tratados (N=165) fue del 63.0% (IC del 95%: 55.2 a 70.4). Se reportaron respuestas parciales muy buenas o mejores, respuestas completas o mejores, y respuestas completas estrictas (sCR) para el 59.4% (IC del 95%: 51.5 a 67.0), 46.1% (IC del 95%: 38.3 a 54.0) y 38.8% (IC del 95%: 31.3 a 46.7) de los sujetos, respectivamente. El tiempo mediano hasta la mejor respuesta fue de 4.1 meses (rango: 1.1 a 23.7). Cuarenta y ocho de 56 sujetos evaluables para enfermedad residual mínima (MRD) (85.7%; IC del 95%: 73.8% a 93.6%) lograron negatividad para MRD en 10-5. Con un seguimiento mediano de 30.4 meses en el conjunto de análisis de todos los tratados, la SLP mediana (según evaluación del IRC) fue de 11.4 meses (IC del 95%: 8.8 a 16.4), y la sobrevida global (SG) mediana fue de 22.2 meses (IC del 95%: 15.1 a 29.9). Entre los respondedores (N=104), el seguimiento mediano fue de 30.6 meses y la mediana de la duración de la respuesta (DOR) fue de 24.0 meses (IC del 95%: 17.0 a no evaluable), lo que fue maduro con el 47.1% de los sujetos censurados.

Como soporte clínico principal para la indicación con daratumumab para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recaído o refractario quienes han recibido al menos una terapia previa presenta el estudio NCT05083169 (MajesTEC-3, *A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination With Daratumumab SC (Tec-Dara) Versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma)* de fase, 3 en curso de fase 3, internacional, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado en proporción 1:1 y sin enmascaramiento, que incluyó 587 pacientes con mieloma múltiple recaído o refractario, previamente tratados con 1 a 3 líneas de terapia. Los pacientes fueron asignados a recibir teclistamab + daratumumab (291) o daratumumab + dexametasona + pomalidomida (DPd) o bortezomib (DVd) (296). Como resultados

principales informa que con una mediana de seguimiento de 34.5 meses se han presentaron 231 eventos de SLP (Tec-Dara: 44; DPd/DVd: 187), la mediana de SLP no se ha alcanzado vs 18.1 meses (IC 95%: 14.6 a 22.8), HR: 0.17 (IC del 95 %: 0.12 a 0.23), p menor a 0.001; la tasa de SLP a los 2 años fue del 85.2% (IC 95%: 80.4 a 88.9) en el grupo Tec-Dara y del 42.2% (IC 95%: 36.3 a 48.0) en el grupo control; a los 3 años fue del 83.4% (IC 95%: 78.2 a 87.4) en el grupo Tec-Dara vs. 29.7% (IC 95%: 23.6 a 36) en el grupo DPD/DVD. A los 24 meses sobreviven en el grupo Tec-Dara 86.5 % (IC 95 %: 78.3 a 87.2) frente a 76.4 % (IC 95 %: 71.1 a 80.9) en grupo control y a los 36 meses 83.3 % (IC 95%: 81.9 a 90) frente a 65.0 % (IC 95%: 58.8 a 70.5); HR: 0.46 (IC 95%: 0.32 a 0.65). En relación con la seguridad informa que la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento grado 3 y 4 fue de 95.1% en el grupo Tec-Dara vs 96.6% en el grupo control, las tasas de TEAEs de grado 5 de 7.8% vs 6.2%; TEAEs graves fueron 70.7% vs 62.4%); la incidencia de TEAEs que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron 4.6% vs 5.5%. No presenta datos de evaluaciones de calidad de vida.
La Sala considera que la información presentada permite concluir que: 1) evidencia de moderada certeza (1 ensayo clínico controlado, abierto, en curso, estudio MajesTEC-3) sugiere que teclistamab administrado a pacientes adultos con mieloma múltiple recaído o refractario quienes han recibido al menos una terapia previa produce un efecto en SLP en comparación con tratamiento con daratumumab + pomalidomida + dexametasona (DPd) o daratumumab + bortezomib + dexametasona (DVd); moderada certeza de efecto en SG; moderada a baja certeza de perfil de seguridad similar; sin datos sobre efectos en calidad de vida y 2) evidencia de muy baja certeza (1 estudio de un brazo, MajesTEC-1) sugiere beneficio en SLP, SG y calidad de vida en pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

Por lo anterior, la Sala recomienda:

- **Aprobar la evaluación farmacológica de teclistamab en asociación con daratumumab con la siguiente indicación: *"Teclistamab (Tecvayli®) en combinación con daratumumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos una línea de tratamiento previa, incluyendo un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador".***

- **Requerir al interesado para que presente información clínica adicional de adecuada calidad metodológica que contribuya a disminuir la incertidumbre en el balance beneficio/riesgo de monoterapia con teclistamab en la indicación: *" TECVAYLI® está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor del***

proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38”.

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

3.2 MEDICAMENTOS EN NORMA FARMACOLÓGICA (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.2 Medicamentos biológicos competidores

3.2.2.1 STEQEYMA® Concentrado para solución para infusión

Expediente : 20296930
Radicado : 20241321641
Fecha : 11/12/2024
Interesado : CELLTRION HEALTHCARE COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 130 mg de ustekinumab en 26 ml (5 mg/ml).

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión intravenosa

Indicaciones:
Enfermedad de Crohn
Steqeyma está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNFα o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión No. LM222222-LE001 Steqeyma® 130mg/26mL allegado mediante radicado 20241321641.
- Información para Prescribir versión 1.0 allegado mediante radicado 20241321641.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20241321641, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002 y aprobación de inserto versión No. LM222222-LE001 e información para prescribir versión 1.0 allegados mediante Radicado 20241321641, para el medicamento Steqeyma®, principio activo ustekinumab, en la indicación: *"Enfermedad de Crohn: Steqeyma está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNFα o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamiento".*

El interesado allegó estudios in vitro que incluyeron ensayos de unión e inhibición de IL-12/23, evaluación de funciones efectoras inmunológicas como ADCC y CDC, e interacción con receptores Fc y C1q. Asimismo, allegó un estudio de toxicología y toxicocinética de dosis repetidas durante 4 semanas en monos cynomolgus, con administración subcutánea semanal, para evaluar seguridad y exposición sistémica. En conjunto, los hallazgos respaldan una alta comparabilidad analítica, funcional y preclínica entre Steqeyma y el producto de referencia (Stelara®).

Con respecto a los estudios clínicos, el desarrollo clínico de CT-P43 se sustentó en un programa escalonado de comparabilidad que incluyó dos estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos y un ensayo fundamental fase III en pacientes con psoriasis moderada a grave:

<u>Estudio CT-P43 1.1:</u> Ensayo clínico fase I, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y dosis única, desarrollado en dos partes para evaluar la comparabilidad farmacocinética, la seguridad y la inmunogenicidad de CT-P43 frente a ustekinumab de referencia aprobado en la Unión Europea y Estados Unidos. Fueron aleatorizados 271 sujetos sanos masculinos, de los cuales 30 participaron en la Parte 1 (CT-P43, n = 14; EU-Stelara®, n = 16) y 241 en la Parte 2 (CT-P43, n = 80; EU-Stelara®, n = 82; US-Stelara®, n = 79), con seguimiento hasta 127 días tras la administración subcutánea única de 45 mg/0.5 mL. El objetivo primario consistió en demostrar similitud farmacocinética mediante los parámetros AUC0-inf y Cmax, complementado con la evaluación de Tmax, t½ y áreas bajo la curva parciales.

Los resultados evidenciaron que CT-P43 presentó un perfil farmacocinético, de seguridad e inmunogenicidad globalmente comparable con EU-Stelara® y US-Stelara®, aunque con una exposición sistémica promedio ligeramente superior, reflejada en valores de AUC0-inf de 204.43 día·µg/mL frente a 162.97 y 165.86 día·µg/mL, respectivamente, y en un Cmax mayor (5.35 vs 4.57 y 4.86 µg/mL). Los parámetros de absorción y eliminación fueron comparables entre tratamientos, con Tmax medianos de 7.00, 7.03 y 6.00 días, y vidas medias de 22.71, 20.85 y 20.05 días para CT-P43, EU-Stelara® y US-Stelara®, respectivamente. Desde la perspectiva regulatoria, los IC90% para Cmax permanecieron dentro del margen de bioequivalencia de 80 - 125%,

incluyendo valores de 116.18% (108.42 – 124.49) y 112.02% (104.45 – 120.13); sin embargo, para AUC0-inf, los límites superiores de los IC90% excedieron el 125%, alcanzando hasta 136.13%, lo que impidió confirmar formalmente equivalencia completa en exposición sistémica total. Este hallazgo se asoció con un menor clearance aparente de CT-P43 y con el efecto de la inmunogenicidad, dado que los sujetos con anticuerpos antifármaco positivos presentaron menor AUC0-inf y mayor clearance, sin impacto relevante sobre Cmax.

El perfil de seguridad fue comparable entre los tres grupos, con 595 eventos adversos emergentes del tratamiento en 221 sujetos (81.9%), distribuidos de manera similar entre CT-P43 (86.2%), EU-Stelara® (77.6%) y US-Stelara® (82.1%), predominantemente leves a moderados. Los eventos graves fueron infrecuentes, con 4 TESAEs (1.7%), sin muertes ni discontinuaciones relacionadas con el tratamiento. En cuanto a inmunogenicidad, el 23.8% de los sujetos desarrolló ADA positivos, con menor frecuencia en CT-P43 (16.3%) respecto a EU-Stelara® (23.2%) y US-Stelara® (32.1%), mientras que los anticuerpos neutralizantes se observaron en el 7.1% de la población total, sin repercusiones clínicas relevantes sobre seguridad. En conjunto, la evidencia respalda una similitud farmacocinética parcial, confirmada para Cmax pero no plenamente para AUC0-inf, así como un perfil de seguridad e inmunogenicidad comparable; no obstante, la discrepancia observada en exposición sistémica total constituye una incertidumbre residual que requiere contextualización dentro del enfoque de totalidad de la evidencia y confirmación mediante estudios fase III en población diana.

Estudio CT-P43 1.2: Ensayo clínico fase I, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y dosis única, diseñado específicamente para demostrar la biosimilitud farmacocinética frente a ustekinumab de referencia (EU-Stelara® y US-Stelara®), tras optimizar el diseño del estudio previo mediante la selección de una población más homogénea y el control de factores que podían influir en la variabilidad farmacocinética. Se realizó en 331 voluntarios japoneses sanos, de los cuales 325 recibieron una administración subcutánea de 45 mg y 320 fueron incluidos en el análisis farmacocinético.

El estudio fue dimensionado para alcanzar una potencia estadística del 90%, asumiendo un coeficiente de variación del 50%, con el objetivo de demostrar equivalencia para los parámetros primarios AUC_0-∞ y Cmax dentro del margen regulatorio predefinido de 80% a 125% para los intervalos de confianza (IC) del 90% de la razón de medias geométricas. Los resultados demostraron que todos los IC del 90% para las comparaciones CT-P43 versus EU-Stelara® y CT-P43 versus US-Stelara® permanecieron completamente dentro de dicho margen de equivalencia. Para AUC_0-∞, las razones de medias geométricas fueron de 108.31% (IC90%: 102.07 – 114.94) frente a EU-Stelara® y 100.56% (IC90%: 94.76 – 106.71) frente a US-Stelara®. Para Cmax, las razones fueron de 101.25% (IC90%: 95.14 – 107.76) y 95.03% (IC90%: 89.29 – 101.13), respectivamente. Asimismo, los parámetros farmacocinéticos secundarios (Tmax, t½, AUC_0-last, λz, CL/F y Vz/F) mostraron un comportamiento comparable entre los tres grupos de tratamiento,

confirmando una exposición sistémica equivalente del biosimilar respecto a ambos productos de referencia.

Estudio CT-P43 3.1: Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado activamente y de equivalencia, diseñado de acuerdo con las recomendaciones de la EMA y la FDA para la evaluación de biosimilares. Se incluyeron 509 pacientes de 18 a 80 años con psoriasis crónica moderada a grave (PASI ≥12, superficie corporal afectada ≥10% y sPGA ≥3), asignados en proporción 1:1 a recibir CT-P43 (n=256) o EU-Stelara® (n=253) mediante administración subcutánea de 45 mg (≤100 kg) o 90 mg (>100 kg) en las semanas 0, 4, 16, 28 y 40, con seguimiento hasta la semana 52. A partir de la semana 16, los pacientes tratados inicialmente con EU-Stelara® fueron nuevamente aleatorizados para continuar con el producto de referencia o realizar una transición a CT-P43, permitiendo evaluar el efecto del intercambio terapéutico.
El desenlace primario fue el porcentaje medio de mejoría del índice PASI a la semana 12, utilizando un margen de equivalencia preespecificado de ±15%, aprobado previamente por el CHMP. Aunque el cálculo estadístico determinó que 166 pacientes proporcionarían una potencia del 80%, el tamaño muestral se amplió a 446 pacientes para fortalecer la evaluación de la seguridad a largo plazo; finalmente, se reclutaron 509 pacientes. En el análisis principal (FAS), la diferencia estimada entre tratamientos fue de 0.94% (IC95%: −2.29 a 4.16), mientras que en la población por protocolo (PPS) fue de 0.87% (IC95%: −2.32 a 4.07), permaneciendo ambos intervalos completamente dentro del margen de equivalencia. Los análisis de sensibilidad mediante imputación múltiple (MAR) y los escenarios extremos ("best-worst" y "worst-best") confirmaron la robustez de los resultados, y los desenlaces secundarios (PASI, sPGA, DLQI y variables exploratorias) mostraron una evolución comparable entre los grupos durante las 52 semanas de seguimiento.
Los resultados farmacocinéticos demostraron concentraciones séricas comparables de ustekinumab entre CT-P43 y EU-Stelara® durante todo el estudio, incluyendo los pacientes que realizaron transición desde el producto de referencia al biosimilar, sin evidencia de alteraciones clínicamente relevantes tras el cambio. Asimismo, CT-P43 presentó una menor frecuencia de anticuerpos antifármaco (ADA) que el producto de referencia (12.9% frente a 34.0% en pacientes con psoriasis), mientras que la transición de EU-Stelara® a CT-P43 no incrementó la inmunogenicidad (21.6% vs. 20.2% de ADA tras la semana 16). Aunque CT-P43 mostró menor inmunogenicidad que los productos de referencia, esta diferencia no se tradujo en cambios clínicamente relevantes en eficacia ni seguridad.
La evaluación de seguridad integró los estudios CT-P43 3.1, CT-P43 1.1 y CT-P43 1.2, con un total de 1.104 participantes, de los cuales 585 recibieron CT-P43. En el ensayo fase III, la proporción de pacientes con al menos un evento adverso emergente del tratamiento fue similar entre CT-P43 (53.5%) y EU-Stelara® (55.3%); los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron en 10.5% y 13.0%, respectivamente, mientras que los eventos adversos graves se presentaron en 3.5% y 3.2%. Las suspensiones por eventos adversos fueron infrecuentes (2.0% vs. 0.8%) y únicamente se registró una muerte (0.4%) en el grupo CT-P43, considerada no

relacionada con el tratamiento. No se observaron diferencias relevantes en infecciones, reacciones de hipersensibilidad, reacciones en el sitio de inyección ni neoplasias, y no se identificaron nuevas señales de seguridad.

<u>Análisis adicionales allegados:</u>

Análisis farmacocinético poblacional del biosimilar de ustekinumab y los productos de referencia tras una única administración subcutánea en sujetos varones sanos (Fecha reporte: 15/01/2024): El análisis farmacocinético poblacional de ustekinumab se desarrolló a partir de los estudios fase I CT-P43 1.1 y CT-P43 1.2, diseñados para evaluar la similitud farmacocinética entre CT-P43, EU-Stelara® y US-Stelara® tras la administración subcutánea única de 45 mg en voluntarios sanos masculinos. El estudio CT-P43 1.1 incluyó 270 sujetos sanos de diferentes razas y el estudio CT-P43 1.2 incorporó 325 sujetos japoneses sanos, generando un total de 12.480 concentraciones séricas provenientes de 595 participantes para el desarrollo del modelo farmacocinético poblacional. El análisis utilizó un enfoque de efectos mixtos no lineales mediante el método FOCE-INT implementado en NONMEM, incluyendo la evaluación de covariables como peso corporal, edad, albúmina sérica basal, contenido proteico, raza, estado global de anticuerpos antifármaco (ADA), centro de investigación y tratamiento administrado. Los resultados mostraron que las concentraciones séricas de ustekinumab fueron adecuadamente descritas mediante un modelo lineal monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden. El modelo incorporó variabilidad interindividual para la constante de absorción (Ka), el clearance aparente (CL/F) y el volumen aparente de distribución (V/F), además de un modelo combinado de error residual proporcional y aditivo. Se identificó dependencia entre los efectos aleatorios y se incluyeron como covariables estadísticamente significativas el peso corporal y la edad para Ka; el peso corporal, el estado ADA y el contenido proteico para CL/F; y el peso corporal para V/F. Las verificaciones predictivas visuales corregidas por predicción (pcVPC) evidenciaron que las medianas y los percentiles 5 y 95 de los datos observados se mantuvieron dentro de los intervalos de confianza del 95% de las simulaciones, confirmando un adecuado desempeño predictivo del modelo. En conjunto, los hallazgos respaldan que el perfil farmacocinético de CT-P43, EU-Stelara® y US-Stelara® en voluntarios sanos puede describirse de manera adecuada mediante un modelo farmacocinético poblacional compartido, sin evidenciar diferencias relevantes en el comportamiento cinético global entre los productos evaluados.

Análisis de muestras para la medición cualitativa de anticuerpos antifármaco contra el CT-P43 y el ustekinumab (análisis de anticuerpos antifármaco - ADA) en apoyo de un estudio de fase III, aleatorizado, controlado con tratamiento activo, doble ciego, fase III para comparar la eficacia y la seguridad de CT-P43 con Stelara en pacientes con psoriasis en placas de gravedad moderada a grave (CT-P43 3.1) incluyó un total de 3475 muestras séricas humanas primarias y de respaldo recibidas para evaluación inmunogénica. Para el análisis interino se seleccionaron 2524 muestras y,

posteriormente, se analizaron 950 muestras adicionales, completando 3474 muestras seleccionadas para análisis ADA; en total, 3475 muestras fueron finalmente procesadas a lo largo del estudio. De estas, 2524 muestras fueron analizadas exitosamente mediante los métodos validados TM:2543 versiones 7, 8 y 9 para el análisis interino, mientras que 951 muestras adicionales fueron evaluadas utilizando las versiones 9 y 10 del método para completar el estudio. El programa analítico comprendió 240 ensayos correspondientes a las 3475 muestras para la determinación cualitativa de anticuerpos contra CT-P43 y ustekinumab, cumpliendo en general los criterios predefinidos de aceptación analítica. No obstante, 6 ensayos (Runs 14, 59, 64, 65, 77 y 209) no cumplieron dichos criterios y debieron repetirse, mientras que 7 ensayos adicionales (Runs 171, 172, 187, 188, 189, 210 y 211) fueron repetidos debido a errores experimentales o analíticos. Asimismo, dos ensayos (Runs 114 y 115) se repitieron por circunstancias externas que impidieron completar el procedimiento analítico, y un ensayo (Run 156) no fue realizado por no ser necesario para el análisis. En un caso específico, la muestra primaria del sujeto 25070006 en el día 113 presentó ruptura del tubo y pérdida de muestra, por lo que se utilizó una muestra de respaldo para el ensayo confirmatorio. Los datos derivados de ensayos fallidos fueron considerados inválidos y excluidos del reporte final, utilizándose únicamente resultados provenientes de ensayos que cumplieron los criterios de aceptación establecidos. Adicionalmente, se documentó una desviación relacionada con análisis duplicados realizados por error en 26 muestras; tras discusión con el patrocinador, los resultados fueron reportados bajo un enfoque de "menor riesgo", priorizando los resultados positivos cuando existían discrepancias entre las determinaciones iniciales y repetidas. En conjunto, el análisis evidenció un proceso metodológicamente robusto y controlado para la evaluación cualitativa de ADA, con medidas correctivas y de aseguramiento de calidad implementadas para garantizar la validez y confiabilidad de los resultados inmunogénicos del estudio.

La evaluación de puntos de corte para la determinación cualitativa de ADA contra CT-P43 y ustekinumab mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), realizada el 18 de noviembre de 2021, utilizó muestras séricas individuales provenientes de 160 pacientes con psoriasis en placas para establecer los puntos de corte de cribado, confirmación y titulación aplicables durante el estudio. CT-P43 fue evaluado como biosimilar propuesto de ustekinumab (Stelara™), un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra las interleucinas 12 y 23. El análisis definió un factor de punto de corte de cribado basado en un límite inferior de confianza paramétrico del 90% (90% LCL) de 1.10, empleado en las pruebas Tier 1 para identificar muestras potencialmente positivas para ADA contra CT-P43. Las muestras reactivas en el cribado fueron posteriormente evaluadas en pruebas confirmatorias Tier 2, utilizando un punto de corte confirmatorio basado en un límite inferior de confianza paramétrico del 80% (80% LCL) de 38.2% de inhibición por CT-P43 para clasificar la positividad confirmada. Asimismo, la evaluación de títulos de muestras confirmadas positivas en pruebas Tier 3 se realizó utilizando el factor de punto de corte de cribado o factores de corte superiores, dependiendo de la tasa deseada de error de falsos positivos (FPER). En este contexto, se establecieron

FPER de 5% para cribado, 1.0% para confirmación y 0.1% para titulación, con un punto de corte paramétrico de titulación de 1.23. En conjunto, los resultados evidencian una estrategia metodológica robusta y alineada con estándares regulatorios para la caracterización inmunogénica de CT-P43 en población con psoriasis en placas.
En consecuencia, la Sala recomienda aprobar la indicación solicitada:

Enfermedad de Crohn
Ustekinumab (Steqeyma) está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNFα o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

Ustekinumab (Steqeyma) 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 sean intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

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

Composición: Cada vial contiene 130 mg de ustekinumab en 26 ml (5 mg/ml).

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión intravenosa

Indicaciones:

Enfermedad de Crohn
Ustekinumab (Steqeyma) está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNFα o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

Ustekinumab (Steqeyma) 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 sean intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Infecciones activas clínicamente importantes (ej. tuberculosis activa; ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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.

Infecciones
Ustekinumab puede aumentar el riesgo de infecciones y reactivar las infecciones latentes. En los ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis se han observado infecciones bacterianas, fúngicas y víricas graves en pacientes tratados con ustekinumab (ver sección Reacciones adversas).

Se han comunicado casos de infecciones oportunistas en pacientes tratados con ustekinumab, incluyendo reactivación de la tuberculosis, otras infecciones bacterianas oportunistas (entre las que se incluyen infección micobacteriana atípica, meningitis por Listeria, neumonía por Legionella y nocardiosis), infecciones fúngicas oportunistas, infecciones víricas oportunistas (incluida la encefalitis, causada por herpes simple 2) e infecciones parasitarias (incluida la toxoplasmosis ocular).

Se actuará con precaución cuando se valore la administración de Steqeyma a pacientes con alguna infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes (ver sección Contraindicaciones).

Antes de iniciar el tratamiento con Steqeyma, se comprobará si el paciente padece infección por tuberculosis. Steqeyma no debe ser administrado a pacientes con tuberculosis activa (ver sección Contraindicaciones). Se iniciará el tratamiento de la tuberculosis latente antes de administrar Steqeyma. También se debe considerar instaurar un tratamiento anti-tuberculoso antes de administrar Steqeyma en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento. En los pacientes tratados con Steqeyma se debe controlar atentamente la presencia de signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se pedirá a los pacientes que acudan al médico si presentan signos o síntomas indicativos de infección. Si un paciente contrae una infección grave, deberá ser vigilado atentamente y no se administrará Steqeyma hasta que la infección haya sido resuelta.

Tumores malignos
Los inmunosupresores como ustekinumab pueden aumentar el riesgo de sufrir tumores malignos. Algunos de los pacientes tratados con ustekinumab en ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis presentaron tumores malignos cutáneos y no cutáneos. El riesgo de sufrir

tumores malignos puede ser mayor en pacientes con psoriasis que han recibido tratamiento con otros biológicos durante el curso de su enfermedad.

No se han realizado ensayos en los que participaran pacientes con antecedentes de cáncer, ni en los que se siguiera tratando a pacientes que presentaran un tumor maligno mientras recibían ustekinumab. Por tanto, hay que tener precaución si se piensa administrar Steqeyma a estos pacientes.
Todos los pacientes deben ser vigilados, y en particular aquellos mayores de 60 años, pacientes con historial médico de tratamiento inmunosupresor prolongado o aquellos con antecedentes de tratamiento PUVA, por la aparición de cáncer de piel no melanoma.

Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria
Sistémica
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en la experiencia poscomercialización, en algunos casos varios días después del tratamiento. Aparecieron anafilaxia y angioedema. Si se produce una reacción anafiláctica o alguna otra reacción de hipersensibilidad grave, se debe instaurar el tratamiento adecuado y suspender la administración de Steqeyma.

Reacciones relacionadas con la infusión
En los ensayos clínicos se observaron reacciones relacionadas con la infusión. Se han notificado reacciones graves relacionadas con la infusión, incluidas reacciones anafilácticas a la infusión, en la experiencia poscomercialización. Si se observa alguna reacción grave o potencialmente mortal, se debe instaurar un tratamiento adecuado y suspender la administración de ustekinumab.

Respiratoria
Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso posautorización de ustekinumab. Los síntomas clínicos incluían tos, disnea e infiltrados intersticiales tras la administración de una a tres dosis. Las consecuencias graves han incluido fallo respiratorio y hospitalización prolongada. Se notificó una mejoría tras la discontinuación de ustekinumab y también, en algunos casos, tras la administración de corticosteroides. Si la infección ha sido descartada y el diagnóstico es confirmado, interrumpa ustekinumab e inicie el tratamiento adecuado.

Acontecimientos cardiovasculares
Se han observado acontecimientos cardiovasculares, incluidos infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en pacientes con psoriasis expuestos a ustekinumab en un estudio observacional poscomercialización. Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se deben evaluar regularmente durante el tratamiento con ustekinumab.

Vacunas

Se recomienda no administrar vacunas de virus vivos o bacterias vivas (como la del Bacilo de Calmette y Guérin (BCG)) al mismo tiempo que Steqeyma. No se han realizado ensayos concretos con pacientes que hubieran recibido recientemente vacunas de virus vivos o bacterias vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que recibieron ustekinumab. Antes de administrar una vacuna de virus vivos o bacterias vivas, se debe interrumpir el tratamiento con Steqeyma durante al menos 15 semanas después de la última dosis y podrá ser reanudado como mínimo 2 semanas después de la vacunación. Para mayor información y orientación sobre el uso concomitante de inmunosupresores tras la vacunación, los médicos encargados de la prescripción deben consultar la ficha técnica de cada vacuna en cuestión.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en útero a ustekinumab hasta seis meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables. Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, podría considerarse la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Los pacientes tratados con Steqeyma pueden recibir al mismo tiempo vacunas inactivadas o sin microorganismos vivos.

El tratamiento a largo plazo con ustekinumab no reduce la respuesta humoral inmune a la vacuna antineumocócica de polisacáridos o a la vacuna del tétanos.

Tratamiento inmunosupresor concomitante

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de ustekinumab en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de ustekinumab. En los estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de ustekinumab. Se extremará la precaución cuando se considere el uso simultáneo de otros inmunosupresores y Steqeyma o durante la transición tras la administración de otros inmunosupresores biológicos.

Inmunoterapia

No se ha evaluado ustekinumab en pacientes que han recibido inmunoterapia alérgica. Se desconoce si ustekinumab puede afectar a la inmunoterapia alérgica.

Reacciones cutáneas graves

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placas pueden

desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con Steqeyma si se sospecha de una reacción al fármaco.

Afecciones relacionadas con el lupus
Se han notificado casos de afecciones relacionadas con el lupus en pacientes tratados con ustekinumab, incluido lupus eritematoso cutáneo y síndrome tipo lupus. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, o si van acompañadas de artralgia, el paciente debe acudir al médico de inmediato. Si se confirma el diagnóstico de una afección relacionada con el lupus, se debe suspender la administración de ustekinumab e iniciar el tratamiento adecuado.

Contenido de sodio
Steqeyma contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". No obstante, Steqeyma se diluye en una solución para infusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Esto se debe tener en cuenta para pacientes que sigan una dieta con control del sodio.

Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más frecuentes (> 5%) en los períodos controlados de los estudios clínicos con ustekinumab de psoriasis en adultos, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa fueron nasofaringitis y cefalea. La mayoría fueron consideradas como leves y no fue necesario interrumpir el tratamiento de estudio. La reacción adversa más grave que ha sido notificada con ustekinumab es la reacción de hipersensibilidad grave incluida la anafilaxis. El perfil de seguridad global fue similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Tabla de reacciones adversas
Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición en adultos a ustekinumab en 6 709 pacientes (4 135 con psoriasis y/o artritis psoriásica, 1 749 con enfermedad de Crohn y 825 pacientes con colitis ulcerosa) de 14 ensayos de fase 2 y fase 3. Esto incluye la exposición a ustekinumab en los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos durante al menos 6 meses o 1 año (4 577 y 3 253 pacientes, respectivamente, con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la exposición durante al menos 4 o 5 años (1 482 y 838 pacientes con psoriasis, respectivamente).

La Tabla 2 contiene un listado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de pacientes adultos con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, así como las reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se han clasificado según la Clasificación por órganos y sistemas y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), Muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia: Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis Poco frecuentes: celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección de las vías respiratorias bajas, infección vírica de vías respiratorias altas, infección micótica vulvovaginal
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo exantema, urticaria) Raras: reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia, angioedema)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: mareo, cefalea Poco frecuentes: parálisis facial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: dolor orofaríngeo Poco frecuentes: congestión nasal Raras: alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica Muy raras: neumonía organizativa*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: prurito Poco frecuentes: psoriasis pustular, exfoliación de la piel, acné Raras: dermatitis exfoliativa, vasculitis por hipersensibilidad Muy raras: penfigoide ampolloso, lupus eritematoso cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: dolor de espalda, mialgias, artralgia Muy raras: síndrome tipo lupus
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección

Tabla 2 Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia: Reacción adversa
	Poco frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia

*** Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo, Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria.**

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, las tasas de infecciones o de infecciones graves fueron similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los tratados con placebo. En la fase controlada con placebo de estos ensayos clínicos, la tasa de infecciones fue de 1,36 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab y de 1,34 en los tratados con placebo. Se produjeron infecciones graves con una tasa de 0,03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (30 infecciones graves en 930 paciente-años de seguimiento) y de 0,03 en los tratados con placebo (15 infecciones graves en 434 paciente-años de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, representando 11 581 paciente-años de exposición, en 6 709 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 1,0 años; 1,1 años para los ensayos de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los ensayos de enfermedad de Crohn y 1,0 año para los estudios de colitis ulcerosa. La tasa de infecciones fue de 0,91 por paciente-año de seguimiento y la tasa de infecciones graves fue de 0,02 por paciente-año de seguimiento entre los enfermos tratados con ustekinumab (199 infecciones graves en 11 581 paciente-años de seguimiento) y las infecciones graves notificadas consistieron en neumonía, absceso anal, celulitis, diverticulitis, gastroenteriris e infecciones víricas.

En los ensayos clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que se trataron al mismo tiempo con isoniazida no presentaron tuberculosis.

Tumores malignos

En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la incidencia de tumores malignos, excluido el cáncer de piel no- melanoma, fue de 0,11 por 100 paciente-años de seguimiento entre los pacientes tratados con ustekinumab (1 paciente en 929 paciente-años de seguimiento) frente a 0,23 en los que recibieron placebo (1 paciente en 434 paciente-años de seguimiento). La incidencia del cáncer de piel no- melanoma fue de 0,43 por 100 paciente-años de seguimiento en los tratados con ustekinumab

(4 pacientes en 929 paciente-años de seguimiento) frente a 0,46 en los tratados con placebo (2 pacientes en 433 paciente-años de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, representando 11 561 paciente-años de exposición, en 6 709 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 1,0 años; 1,1 años para los ensayos de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los ensayos de enfermedad de Crohn y 1,0 año para los estudios de colitis ulcerosa. Se notificaron tumores malignos excluyendo el cáncer de piel no-melanoma en 62 pacientes de 11 561 paciente-años de seguimiento (incidencia de 0,54 por 100 paciente-años de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab). La incidencia de tumores malignos notificados en los pacientes tratados con ustekinumab fue comparable a la incidencia esperada en la población general (índice de incidencia normalizado = 0,93 [intervalo de confianza del 95%: 0,71; 1,20], ajustado por edad, sexo y raza). Los tumores malignos más frecuentemente observados, distintos al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma y mama. La incidencia de cáncer de piel no-melanoma era 0,49 por cada 100 paciente-años de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab (56 pacientes en 11 545 paciente-años de seguimiento). El ratio de pacientes con cáncer de piel de células escamosas frente al basal (3:1) es comparable con el ratio esperado en la población general.

Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión
En los estudios de inducción intravenosa de la enfermedad Crohn y de colitis ulcerosa, no se notificaron acontecimientos de anafilaxia u otras reacciones graves a la infusión después de la dosis intravenosa única. En estos estudios, el 2,2% de los 785 pacientes tratados con placebo y el 1,9% de los 790 pacientes tratados con la dosis recomendada de ustekinumab notificó acontecimientos adversos que se produjeron durante la infusión o en la hora siguiente. Se han notificado reacciones graves relacionadas con la infusión, incluidas reacciones anafilácticas a la infusión, en la experiencia poscomercialización.

Población pediátrica
Pacientes pediátricos de 6 años en adelante con psoriasis en placas
Se ha estudiado la seguridad de ustekinumab en dos estudios fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados durante un periodo de hasta 60 semanas y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados durante un periodo de hasta 56 semanas. En general, las reacciones adversas notificadas en estos dos estudios con datos de seguridad de hasta 1 año fueron similares a las observadas en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Sobredosis
En los ensayos clínicos se han administrado por vía intravenosa dosis únicas de hasta 6 mg/kg sin que haya aparecido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

Interacciones:
No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados al mismo tiempo que Steqeyma.
No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en útero a ustekinumab hasta seis meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables. Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, podría considerarse la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

No se han realizado estudios de interacciones en humanos. En el análisis de farmacocinética poblacional de los ensayos en fase 3 se investigó el efecto de los medicamentos concomitantes más utilizados en los pacientes con psoriasis (incluidos paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre la farmacocinética de ustekinumab. No hubo indicios de interacciones con estos medicamentos administrados concomitantemente. En el análisis se partió de la base de que al menos 100 pacientes (> 5% de la población estudiada) recibían tratamiento concomitantemente con estos medicamentos durante al menos el 90% del período de estudio. La farmacocinética de ustekinumab no se vio impactada por el uso concomitante de MTX, AINEs, 6- mercaptopurina, azatioprina y corticosteroides orales en pacientes con artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o por una exposición previa a agentes anti-TNFα en pacientes con artritis psoriásica o enfermedad de Crohn o por la exposición previa a medicamentos biológicos (es decir, agentes anti-TNFα y/o vedolizumab) en pacientes con colitis ulcerosa.

Los resultados de un ensayo in vitro no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que reciben de forma concomitante los sustratos de CYP450.

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de ustekinumab en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad ni eficacia de ustekinumab. En los estudios de la

enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de ustekinumab.

Poblaciones Especiales:
Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)
No se detectaron diferencias generales de eficacia o seguridad en los pacientes de 65 o más años de edad tratados con ustekinumab en comparación con pacientes más jóvenes en estudios clínicos en las indicaciones aprobadas, sin embargo, el número de pacientes tratados de 65 o más años de edad no es suficiente para determinar si tienen una respuesta diferente a la de los pacientes jóvenes. Se debe tener precaución al tratar a los pacientes en edad avanzada debido a que, en general, existe una elevada incidencia de infecciones en esta población.

Embarazo y lactancia:
Mujeres en edad fértil
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento.

Embarazo
No existen datos suficientes sobre la utilización de ustekinumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de Steqeyma en el embarazo.

Ustekinumab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes tratadas con ustekinumab durante el embarazo. El impacto clínico es desconocido, sin embargo, el riesgo de infección en los lactantes expuestos en útero a ustekinumab podría aumentar después del nacimiento.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en útero a ustekinumab hasta 6 meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables. Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, se podría considerar la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Lactancia
Los escasos datos que se han publicado sugieren que la cantidad de ustekinumab que se excreta en la leche materna humana es muy pequeña. Se desconoce si ustekinumab se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones adversas en los lactantes, la decisión de interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después

del tratamiento o suspender el tratamiento con Steqeyma debe adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con Steqeyma para la mujer.

Fertilidad
No se ha evaluado el efecto de ustekinumab sobre la fertilidad en humanos.

Efectos en conducción o manejo de maquinaria:
La influencia de Steqeyma sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Steqeyma concentrado para solución para infusión ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de médicos que tengan experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Steqeyma concentrado para solución para infusión se debe utilizar únicamente para la dosis intravenosa de inducción.

Posología
Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
El tratamiento con Steqeyma se inicia con una dosis intravenosa única basada en el peso corporal del paciente. La solución para infusión se compone del número de viales de Steqeyma 130 mg indicado en la Tabla 1

Tabla 1 Administración intravenosa inicial de Steqeyma

Peso corporal del paciente en el momento de la administración	Dosis recomendada[a]	Número de viales de Steqeyma 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a] Aproximadamente 6 mg/kg

La primera dosis subcutánea se debe administrar en la semana 8 después de la dosis intravenosa. Para la posología del tratamiento subcutáneo posterior.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)
En pacientes de edad avanzada no es necesario un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal y hepática
Ustekinumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ustekinumab para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración
Steqeyma 130 mg es para administrar por vía intravenosa exclusivamente. Se debe administrar durante al menos una hora. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración

Condición de venta: Venta con fórmula médica y Uso Institucional.

Norma Farmacológica: 8.1.13.0.N30 y 13.1.16.0.N10

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

Adicionalmente, la Sala recomienda negar la solicitud de declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, dado que el principio activo se encuentra en Normas Farmacológicas.

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

1. En caso de presentar un PGR específico para Colombia, el documento debe cumplir con la estructura establecida en la Resolución 213 de 2022
2. Las indicaciones descritas para el producto STEQEYMA en el PGR, deben coincidir con las enunciadas en el trámite de solicitud del registro sanitario.
3. En caso de presentar el PGR de la Unión Europea, se debe allegar un oficio aclarando que el PGR también aplica para Colombia, esto incluye los cuestionarios de seguimiento de reacciones adversas específicas.

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

3.2.2.2 STEQEYMA® Solución Inyectable

Expediente : 20296936
Radicado : 20241321783
Fecha : 11/12/2024
Interesado : CELLTRION HEALTHCARE COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Steqeyma 45 mg solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 mL.

Steqeyma 90 mg solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada contiene 90 mg de ustekinumab en 1 mL.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Psoriasis en placas
Steqeyma está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave, en los adultos que no responden, tienen contraindicados o no toleran otros tratamientos sistémicos, incluyendo la ciclosporina, el metotrexato (MTX) o PUVA (psoraleno y ultravioleta A).
Psoriasis pediátrica en placas
Steqeyma está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes niños y adolescentes de 6 años de edad en adelante, que hayan presentado una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a otras terapias sistémicas, o fototerapias.
Artritis psoriásica (PsA)
Steqeyma, sólo o en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando la respuesta a tratamientos previos no biológicos con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) ha sido inadecuada.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión No. LM222122-LE001 Steqeyma® 90mg/1mL Jeringa precargada allegado mediante radicado 20241321783.
- Información para Prescribir versión 1.0 Steqeyma® 45mg/0.5mL y 90mg/1mL Jeringa precargada, allegado mediante radicado 20241321783.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20241321783, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002 y aprobación de inserto versión No. LM222222-LE001 e información para prescribir versión 1.0 allegados mediante Radicado 20241321783, para

el medicamento Steqeyma®, principio activo ustekinumab, en las indicaciones: ***"Psoriasis en placas: Steqeyma está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave, en los adultos que no responden, tienen contraindicados o no toleran otros tratamientos sistémicos, incluyendo la ciclosporina, el metotrexato (MTX) o PUVA (psoraleno y ultravioleta A). Psoriasis pediátrica en placas: Steqeyma está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes niños y adolescentes de 6 años de edad en adelante, que hayan presentado una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a otras terapias sistémicas, o fototerapias. Artritis psoriásica (PsA): Steqeyma, sólo o en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando la respuesta a tratamientos previos no biológicos con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) ha sido inadecuada. Enfermedad de Crohn: Steqeyma está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNFα o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos".***
El interesado allegó estudios in vitro que incluyeron ensayos de unión e inhibición de IL-12/23, evaluación de funciones efectoras inmunológicas como ADCC y CDC, e interacción con receptores Fc y C1q. Asimismo, allegó un estudio de toxicología y toxicocinética de dosis repetidas durante 4 semanas en monos cynomolgus, con administración subcutánea semanal, para evaluar seguridad y exposición sistémica. En conjunto, los hallazgos respaldan una alta comparabilidad analítica, funcional y preclínica entre Steqeyma y el producto de referencia (Stelara®).

Con respecto a los estudios clínicos, el desarrollo clínico de CT-P43 se sustentó en un programa escalonado de comparabilidad que incluyó dos estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos y un ensayo fundamental fase III en pacientes con psoriasis moderada a grave:

Estudio CT-P43 1.1: Ensayo clínico fase I, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y dosis única, desarrollado en dos partes para evaluar la comparabilidad farmacocinética, la seguridad y la inmunogenicidad de CT-P43 frente a ustekinumab de referencia aprobado en la Unión Europea y Estados Unidos. Fueron aleatorizados 271 sujetos sanos masculinos, de los cuales 30 participaron en la Parte 1 (CT-P43, n = 14; EU-Stelara®, n = 16) y 241 en la Parte 2 (CT-P43, n = 80; EU-Stelara®, n = 82; US-Stelara®, n = 79), con seguimiento hasta 127 días tras la administración subcutánea única de 45 mg/0.5 mL. El objetivo primario consistió en demostrar similitud farmacocinética mediante los parámetros AUC0-inf y Cmax, complementado con la evaluación de Tmax, t½ y áreas bajo la curva parciales.

Los resultados evidenciaron que CT-P43 presentó un perfil farmacocinético, de seguridad e inmunogenicidad globalmente comparable con EU-Stelara® y US-Stelara®, aunque con una exposición sistémica promedio ligeramente superior, reflejada en valores de AUC0-inf de 204.43 día·µg/mL frente a 162.97 y 165.86 día·µg/mL,

respectivamente, y en un Cmax mayor (5.35 vs 4.57 y 4.86 µg/mL). Los parámetros de absorción y eliminación fueron comparables entre tratamientos, con Tmax medianos de 7.00, 7.03 y 6.00 días, y vidas medias de 22.71, 20.85 y 20.05 días para CT-P43, EU-Stelara® y US-Stelara®, respectivamente. Desde la perspectiva regulatoria, los IC90% para Cmax permanecieron dentro del margen de bioequivalencia de 80 - 125%, incluyendo valores de 116.18% (108.42 – 124.49) y 112.02% (104.45 – 120.13); sin embargo, para AUC0-inf, los límites superiores de los IC90% excedieron el 125%, alcanzando hasta 136.13%, lo que impidió confirmar formalmente equivalencia completa en exposición sistémica total. Este hallazgo se asoció con un menor clearance aparente de CT-P43 y con el efecto de la inmunogenicidad, dado que los sujetos con anticuerpos antifármaco positivos presentaron menor AUC0-inf y mayor clearance, sin impacto relevante sobre Cmax.

El perfil de seguridad fue comparable entre los tres grupos, con 595 eventos adversos emergentes del tratamiento en 221 sujetos (81.9%), distribuidos de manera similar entre CT-P43 (86.2%), EU-Stelara® (77.6%) y US-Stelara® (82.1%), predominantemente leves a moderados. Los eventos graves fueron infrecuentes, con 4 TESAEs (1.7%), sin muertes ni discontinuaciones relacionadas con el tratamiento. En cuanto a inmunogenicidad, el 23.8% de los sujetos desarrolló ADA positivos, con menor frecuencia en CT-P43 (16.3%) respecto a EU-Stelara® (23.2%) y US-Stelara® (32.1%), mientras que los anticuerpos neutralizantes se observaron en el 7,1% de la población total, sin repercusiones clínicas relevantes sobre seguridad. En conjunto, la evidencia respalda una similitud farmacocinética parcial, confirmada para Cmax pero no plenamente para AUC0-inf, así como un perfil de seguridad e inmunogenicidad comparable; no obstante, la discrepancia observada en exposición sistémica total constituye una incertidumbre residual que requiere contextualización dentro del enfoque de totalidad de la evidencia y confirmación mediante estudios fase III en población diana.

Estudio CT-P43 1.2: Ensayo clínico fase I, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y dosis única, diseñado específicamente para demostrar la biosimilitud farmacocinética frente a ustekinumab de referencia (EU-Stelara® y US-Stelara®), tras optimizar el diseño del estudio previo mediante la selección de una población más homogénea y el control de factores que podían influir en la variabilidad farmacocinética. Se realizó en 331 voluntarios japoneses sanos, de los cuales 325 recibieron una administración subcutánea de 45 mg y 320 fueron incluidos en el análisis farmacocinético.

El estudio fue dimensionado para alcanzar una potencia estadística del 90%, asumiendo un coeficiente de variación del 50%, con el objetivo de demostrar equivalencia para los parámetros primarios AUC_0-∞ y Cmax dentro del margen regulatorio predefinido de 80% a 125% para los intervalos de confianza (IC) del 90% de la razón de medias geométricas. Los resultados demostraron que todos los IC del 90% para las comparaciones CT-P43 versus EU-Stelara® y CT-P43 versus US-Stelara® permanecieron completamente dentro de dicho margen de equivalencia. Para AUC_0-∞, las razones de medias

geométricas fueron de 108.31% (IC90%: 102.07 – 114.94) frente a EU-Stelara® y 100.56% (IC90%: 94.76 – 106.71) frente a US-Stelara®. Para Cmax, las razones fueron de 101.25% (IC90%: 95.14 – 107.76) y 95.03% (IC90%: 89.29 – 101.13), respectivamente. Asimismo, los parámetros farmacocinéticos secundarios (Tmax, t½, AUC_0-last, λz, CL/F y Vz/F) mostraron un comportamiento comparable entre los tres grupos de tratamiento, confirmando una exposición sistémica equivalente del biosimilar respecto a ambos productos de referencia.

Estudio CT-P43 3.1: Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado activamente y de equivalencia, diseñado de acuerdo con las recomendaciones de la EMA y la FDA para la evaluación de biosimilares. Se incluyeron 509 pacientes de 18 a 80 años con psoriasis crónica moderada a grave (PASI ≥12, superficie corporal afectada ≥10% y sPGA ≥3), asignados en proporción 1:1 a recibir CT-P43 (n=256) o EU-Stelara® (n=253) mediante administración subcutánea de 45 mg (≤100 kg) o 90 mg (>100 kg) en las semanas 0, 4, 16, 28 y 40, con seguimiento hasta la semana 52. A partir de la semana 16, los pacientes tratados inicialmente con EU-Stelara® fueron nuevamente aleatorizados para continuar con el producto de referencia o realizar una transición a CT-P43, permitiendo evaluar el efecto del intercambio terapéutico.
El desenlace primario fue el porcentaje medio de mejoría del índice PASI a la semana 12, utilizando un margen de equivalencia preespecificado de ±15%, aprobado previamente por el CHMP. Aunque el cálculo estadístico determinó que 166 pacientes proporcionarían una potencia del 80%, el tamaño muestral se amplió a 446 pacientes para fortalecer la evaluación de la seguridad a largo plazo; finalmente, se reclutaron 509 pacientes. En el análisis principal (FAS), la diferencia estimada entre tratamientos fue de 0,94% (IC95%: −2,29 a 4,16), mientras que en la población por protocolo (PPS) fue de 0,87% (IC95%: −2,32 a 4,07), permaneciendo ambos intervalos completamente dentro del margen de equivalencia. Los análisis de sensibilidad mediante imputación múltiple (MAR) y los escenarios extremos ("best-worst" y "worst-best") confirmaron la robustez de los resultados, y los desenlaces secundarios (PASI, sPGA, DLQI y variables exploratorias) mostraron una evolución comparable entre los grupos durante las 52 semanas de seguimiento.
Los resultados farmacocinéticos demostraron concentraciones séricas comparables de ustekinumab entre CT-P43 y EU-Stelara® durante todo el estudio, incluyendo los pacientes que realizaron transición desde el producto de referencia al biosimilar, sin evidencia de alteraciones clínicamente relevantes tras el cambio. Asimismo, CT-P43 presentó una menor frecuencia de anticuerpos antifármaco (ADA) que el producto de referencia (12,9% frente a 34,0% en pacientes con psoriasis), mientras que la transición de EU-Stelara® a CT-P43 no incrementó la inmunogenicidad (21,6% vs. 20,2% de ADA tras la semana 16). Aunque CT-P43 mostró menor inmunogenicidad que los productos de referencia, esta diferencia no se tradujo en cambios clínicamente relevantes en eficacia ni seguridad.

La evaluación de seguridad integró los estudios CT-P43 3.1, CT-P43 1.1 y CT-P43 1.2, con un total de 1.104 participantes, de los cuales 585 recibieron CT-P43. En el ensayo

fase III, la proporción de pacientes con al menos un evento adverso emergente del tratamiento fue similar entre CT-P43 (53,5%) y EU-Stelara® (55,3%); los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron en 10,5% y 13,0%, respectivamente, mientras que los eventos adversos graves se presentaron en 3,5% y 3,2%. Las suspensiones por eventos adversos fueron infrecuentes (2,0% vs. 0,8%) y únicamente se registró una muerte (0,4%) en el grupo CT-P43, considerada no relacionada con el tratamiento. No se observaron diferencias relevantes en infecciones, reacciones de hipersensibilidad, reacciones en el sitio de inyección ni neoplasias, y no se identificaron nuevas señales de seguridad.

<u>Análisis adicionales allegados:</u>

El análisis farmacocinético poblacional de ustekinumab se desarrolló a partir de los estudios fase I CT-P43 1.1 y CT-P43 1.2, que incluyeron 595 voluntarios sanos masculinos (270 sujetos en CT-P43 1.1 y 325 sujetos japoneses en CT-P43 1.2), generando 12.480 concentraciones séricas tras una dosis subcutánea única de 45 mg de CT-P43, EU-Stelara® o US-Stelara®. Mediante un modelo de efectos mixtos no lineales (FOCE-INT), las concentraciones séricas fueron adecuadamente descritas por un modelo lineal monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden. Se identificaron como covariables significativas el peso corporal y la edad para la constante de absorción (Ka); el peso corporal, el estado de anticuerpos antifármaco (ADA) y el contenido proteico para el aclaramiento aparente (CL/F); y el peso corporal para el volumen aparente de distribución (V/F). Las verificaciones predictivas visuales corregidas por predicción confirmaron un adecuado desempeño del modelo, evidenciando que CT-P43, EU-Stelara® y US-Stelara® comparten un perfil farmacocinético comparable, sin diferencias clínicamente relevantes en su comportamiento cinético global.

La evaluación de inmunogenicidad en el estudio fase III CT-P43 3.1 incluyó 3.475 muestras séricas humanas, de las cuales 2.524 fueron analizadas en un análisis interino y 951 en la evaluación final. El programa comprendió 240 ensayos analíticos para la determinación cualitativa de anticuerpos antifármaco contra CT-P43 y ustekinumab. Aunque 6 ensayos no cumplieron los criterios de aceptación y debieron repetirse, otros 7 ensayos fueron repetidos por errores experimentales o analíticos y 2 ensayos adicionales por circunstancias operativas. Los resultados obtenidos exclusivamente de ensayos válidos fueron incluidos en el análisis final. Asimismo, se documentó una desviación relacionada con análisis duplicados en 26 muestras, resolviéndose mediante un enfoque conservador que priorizó los resultados positivos en caso de discrepancia. En conjunto, el proceso evidenció controles de calidad adecuados y una metodología robusta para la caracterización inmunogénica del biosimilar.

La determinación de los puntos de corte para la detección cualitativa de ADA mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) se realizó utilizando muestras séricas de 160 pacientes con psoriasis en placas. Se estableció un factor de punto de corte de

cribado basado en un límite inferior de confianza paramétrico del 90% (90% LCL) de 1,10, mientras que el punto de corte confirmatorio se definió mediante un 80% LCL correspondiente a una inhibición del 38,2% por CT-P43. Para la evaluación de títulos en muestras positivas se estableció un punto de corte paramétrico de 1,23, con tasas predefinidas de error de falsos positivos del 5% para cribado, 1,0% para confirmación y 0,1% para titulación. Estos resultados respaldan una estrategia analítica alineada con los estándares regulatorios internacionales para la evaluación de inmunogenicidad y la demostración de biosimilitud de CT-P43 respecto a ustekinumab.

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar las indicaciones solicitadas:

Psoriasis en placas
Steqeyma está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave, en adultos que no responden, tienen contraindicados o no toleran otros tratamientos sistémicos, incluyendo la ciclosporina, el metotrexato (MTX) o PUVA (psoraleno y ultravioleta A).

Psoriasis pediátrica en placas
Steqeyma está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes niños y adolescentes de 6 años de edad en adelante, que hayan presentado una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia.

Artritis psoriásica (PsA)
Steqeyma, sólo o en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando la respuesta a tratamientos previos no biológicos con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) ha sido inadecuada.

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

Composición:
Steqeyma 45 mg solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 mL.

Steqeyma 90 mg solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada contiene 90 mg de ustekinumab en 1 mL.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Psoriasis en placas

Steqeyma está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave, en adultos que no responden, tienen contraindicados o no toleran otros tratamientos sistémicos, incluyendo la ciclosporina, el metotrexato (MTX) o PUVA (psoraleno y ultravioleta A).

Psoriasis pediátrica en placas
Steqeyma está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes niños y adolescentes de 6 años de edad en adelante, que hayan presentado una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia.

Artritis psoriásica (PsA)
Steqeyma, sólo o en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando la respuesta a tratamientos previos no biológicos con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) ha sido inadecuada.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Infecciones activas clínicamente importantes (ej. tuberculosis activa; ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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.

Infecciones
Ustekinumab puede aumentar el riesgo de infecciones y reactivar las infecciones latentes. En los ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis se han observado infecciones bacterianas, fúngicas y víricas graves en pacientes tratados con ustekinumab (ver sección Reacciones adversas).
Se han comunicado casos de infecciones oportunistas en pacientes tratados con ustekinumab, incluyendo reactivación de la tuberculosis, otras infecciones bacterianas oportunistas (entre las que se incluyen infección micobacteriana atípica, meningitis por Listeria, neumonía por Legionella y nocardiosis), infecciones fúngicas oportunistas, infecciones víricas oportunistas (incluida la encefalitis, causada por herpes simple 2) e infecciones parasitarias (incluida la toxoplasmosis ocular).

Se actuará con precaución cuando se valore la administración de Steqeyma a pacientes con alguna infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes (ver sección Contraindicaciones).

Antes de iniciar el tratamiento con Steqeyma, se comprobará si el paciente padece infección por tuberculosis. Steqeyma no debe ser administrado a pacientes con tuberculosis activa (ver sección Contraindicaciones). Se iniciará el tratamiento de la tuberculosis latente antes de administrar Steqeyma. También se debe considerar instaurar un tratamiento anti-tuberculoso antes de administrar Steqeyma en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento. En los pacientes tratados con Steqeyma se debe controlar atentamente la presencia de signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se pedirá a los pacientes que acudan al médico si presentan signos o síntomas indicativos de infección. Si un paciente contrae una infección grave, deberá ser vigilado atentamente y no se administrará Steqeyma hasta que la infección haya sido resuelta.

Tumores malignos
Los inmunosupresores como ustekinumab pueden aumentar el riesgo de sufrir tumores malignos. Algunos de los pacientes tratados con ustekinumab en ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis presentaron tumores malignos cutáneos y no cutáneos. El riesgo de sufrir tumores malignos puede ser mayor en pacientes con psoriasis que han recibido tratamiento con otros biológicos durante el curso de su enfermedad.
No se han realizado ensayos en los que participaran pacientes con antecedentes de cáncer, ni en los que se siguiera tratando a pacientes que presentaran un tumor maligno mientras recibían ustekinumab. Por tanto, hay que tener precaución si se piensa administrar Steqeyma a estos pacientes.

Todos los pacientes deben ser vigilados, y en particular aquellos mayores de 60 años, pacientes con historial médico de tratamiento inmunosupresor prolongado o aquellos con antecedentes de tratamiento PUVA, por la aparición de cáncer de piel no melanoma.

Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria
Sistémica
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en la experiencia poscomercialización, en algunos casos varios días después del tratamiento. Aparecieron anafilaxia y angioedema. Si se produce una reacción anafiláctica o alguna otra reacción de hipersensibilidad grave, se debe instaurar el tratamiento adecuado y suspender la administración de Steqeyma.

Respiratoria
Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso posautorización de ustekinumab. Los síntomas clínicos incluían tos, disnea e infiltrados intersticiales tras la administración

de una a tres dosis. Las consecuencias graves han incluido fallo respiratorio y hospitalización prolongada. Se notificó una mejoría tras la discontinuación de ustekinumab y también, en algunos casos, tras la administración de corticosteroides. Si la infección ha sido descartada y el diagnóstico es confirmado, interrumpa ustekinumab e inicie el tratamiento adecuado.

Acontecimientos cardiovasculares
Se han observado acontecimientos cardiovasculares, incluidos infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en pacientes con psoriasis expuestos a ustekinumab en un estudio observacional poscomercialización. Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se deben evaluar regularmente durante el tratamiento con ustekinumab.

Vacunas
Se recomienda no administrar vacunas de virus vivos o bacterias vivas (como la del Bacilo de Calmette y Guérin (BCG)) al mismo tiempo que Steqeyma. No se han realizado ensayos concretos con pacientes que hubieran recibido recientemente vacunas de virus vivos o bacterias vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que recibieron ustekinumab. Antes de administrar una vacuna de virus vivos o bacterias vivas, se debe interrumpir el tratamiento con Steqeyma durante al menos 15 semanas después de la última dosis y podrá ser reanudado como mínimo 2 semanas después de la vacunación. Para mayor información y orientación sobre el uso concomitante de inmunosupresores tras la vacunación, los médicos encargados de la prescripción deben consultar la ficha técnica de cada vacuna en cuestión.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en útero a ustekinumab hasta seis meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables. Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, podría considerarse la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Los pacientes tratados con Steqeyma pueden recibir al mismo tiempo vacunas inactivadas o sin microorganismos vivos.

El tratamiento a largo plazo con ustekinumab no reduce la respuesta humoral inmune a la vacuna antineumocócica de polisacáridos o a la vacuna del tétanos.

Tratamiento inmunosupresor concomitante
En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de ustekinumab en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de ustekinumab. En los estudios de la

enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de ustekinumab. Se extremará la precaución cuando se considere el uso simultáneo de otros inmunosupresores y Steqeyma o durante la transición tras la administración de otros inmunosupresores biológicos.

Inmunoterapia
No se ha evaluado ustekinumab en pacientes que han recibido inmunoterapia alérgica. Se desconoce si ustekinumab puede afectar a la inmunoterapia alérgica.

Reacciones cutáneas graves
En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placas pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con Steqeyma si se sospecha de una reacción al fármaco.

Afecciones relacionadas con el lupus
Se han notificado casos de afecciones relacionadas con el lupus en pacientes tratados con ustekinumab, incluido lupus eritematoso cutáneo y síndrome tipo lupus. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, o si van acompañadas de artralgia, el paciente debe acudir al médico de inmediato. Si se confirma el diagnóstico de una afección relacionada con el lupus, se debe suspender la administración de ustekinumab e iniciar el tratamiento adecuado.

Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más frecuentes (> 5%) en los períodos controlados de los estudios clínicos con ustekinumab de psoriasis en adultos, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa fueron nasofaringitis y cefalea. La mayoría fueron consideradas como leves y no fue necesario interrumpir el tratamiento de estudio. La reacción adversa más grave que ha sido notificada con ustekinumab es la reacción de hipersensibilidad grave incluida la anafilaxis. El perfil de seguridad global fue similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Tabla de reacciones adversas
Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición en adultos a ustekinumab en 6 709 pacientes (4 135 con psoriasis y/o artritis psoriásica, 1 749 con enfermedad de Crohn y 825 pacientes con colitis ulcerosa) de 14 ensayos

de fase 2 y fase 3. Esto incluye la exposición a ustekinumab en los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos durante al menos 6 meses o 1 año (4 577 y 3 253 pacientes, respectivamente, con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la exposición durante al menos 4 o 5 años (1 482 y 838 pacientes con psoriasis, respectivamente).

La Tabla 2 contiene un listado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de pacientes adultos con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, así como las reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se han clasificado según la Clasificación por órganos y sistemas y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), Muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia: Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis Poco frecuentes: celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección de las vías respiratorias bajas, infección vírica de vías respiratorias altas, infección micótica vulvovaginal
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo exantema, urticaria) Raras: reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia, angioedema)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: mareo, cefalea Poco frecuentes: parálisis facial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: dolor orofaríngeo Poco frecuentes: congestión nasal Raras: alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica Muy raras: neumonía organizativa*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: prurito Poco frecuentes: psoriasis pustular, exfoliación de la piel, acné Raras: dermatitis exfoliativa, vasculitis por hipersensibilidad Muy raras: penfigoide ampolloso, lupus eritematoso cutáneo

Tabla 2 Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia: Reacción adversa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: dolor de espalda, mialgias, artralgia Muy raras: síndrome tipo lupus
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección Poco frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia

*** Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo, Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria.**

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, las tasas de infecciones o de infecciones graves fueron similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los tratados con placebo. En la fase controlada con placebo de estos ensayos clínicos, la tasa de infecciones fue de 1,36 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab y de 1,34 en los tratados con placebo. Se produjeron infecciones graves con una tasa de 0,03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (30 infecciones graves en 930 paciente-años de seguimiento) y de 0,03 en los tratados con placebo (15 infecciones graves en 434 paciente-años de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, representando 11 581 paciente-años de exposición, en 6 709 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 1,0 años; 1,1 años para los ensayos de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los ensayos de enfermedad de Crohn y 1,0 año para los estudios de colitis ulcerosa. La tasa de infecciones fue de 0,91 por paciente-año de seguimiento y la tasa de infecciones graves fue de 0,02 por paciente-año de seguimiento entre los enfermos tratados con ustekinumab (199 infecciones graves en 11 581 paciente-años de seguimiento) y las infecciones graves notificadas consistieron en neumonía, absceso anal, celulitis, diverticulitis, gastroenteriris e infecciones víricas.

En los ensayos clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que se trataron al mismo tiempo con isoniazida no presentaron tuberculosis.

Tumores malignos

En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la incidencia de tumores malignos, excluido el cáncer de piel no- melanoma, fue de 0,11 por 100 paciente-años

de seguimiento entre los pacientes tratados con ustekinumab (1 paciente en 929 paciente-años de seguimiento) frente a 0,23 en los que recibieron placebo (1 paciente en 434 paciente-años de seguimiento). La incidencia del cáncer de piel no- melanoma fue de 0,43 por 100 paciente-años de seguimiento en los tratados con ustekinumab (4 pacientes en 929 paciente-años de seguimiento) frente a 0,46 en los tratados con placebo (2 pacientes en 433 paciente-años de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, representando 11 561 paciente-años de exposición, en 6 709 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 1,0 años; 1,1 años para los ensayos de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los ensayos de enfermedad de Crohn y 1,0 año para los estudios de colitis ulcerosa. Se notificaron tumores malignos excluyendo el cáncer de piel no-melanoma en 62 pacientes de 11 561 paciente-años de seguimiento (incidencia de 0,54 por 100 paciente-años de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab). La incidencia de tumores malignos notificados en los pacientes tratados con ustekinumab fue comparable a la incidencia esperada en la población general (índice de incidencia normalizado = 0,93 [intervalo de confianza del 95%: 0,71; 1,20], ajustado por edad, sexo y raza). Los tumores malignos más frecuentemente observados, distintos al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma y mama. La incidencia de cáncer de piel no-melanoma era 0,49 por cada 100 paciente-años de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab (56 pacientes en 11 545 paciente-años de seguimiento). El ratio de pacientes con cáncer de piel de células escamosas frente al basal (3:1) es comparable con el ratio esperado en la población general.

Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión
En los estudios de inducción intravenosa de la enfermedad Crohn y de colitis ulcerosa, no se notificaron acontecimientos de anafilaxia u otras reacciones graves a la infusión después de la dosis intravenosa única. En estos estudios, el 2,2% de los 785 pacientes tratados con placebo y el 1,9% de los 790 pacientes tratados con la dosis recomendada de ustekinumab notificó acontecimientos adversos que se produjeron durante la infusión o en la hora siguiente. Se han notificado reacciones graves relacionadas con la infusión, incluidas reacciones anafilácticas a la infusión, en la experiencia poscomercialización.

Población pediátrica
Pacientes pediátricos de 6 años en adelante con psoriasis en placas
Se ha estudiado la seguridad de ustekinumab en dos estudios fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados durante un periodo de hasta 60 semanas y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados durante un periodo de hasta 56 semanas. En general, las reacciones adversas

notificadas en estos dos estudios con datos de seguridad de hasta 1 año fueron similares a las observadas en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.

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

Sobredosis
En los ensayos clínicos se han administrado por vía intravenosa dosis únicas de hasta 6 mg/kg sin que haya aparecido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

Interacciones:
No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados al mismo tiempo que Steqeyma.
No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en útero a ustekinumab hasta seis meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables. Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, podría considerarse la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

No se han realizado estudios de interacciones en humanos. En el análisis de farmacocinética poblacional de los ensayos en fase 3 se investigó el efecto de los medicamentos concomitantes más utilizados en los pacientes con psoriasis (incluidos paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre la farmacocinética de ustekinumab. No hubo indicios de interacciones con estos medicamentos administrados concomitantemente. En el análisis se partió de la base de que al menos 100 pacientes (> 5% de la población estudiada) recibían tratamiento concomitantemente con estos medicamentos durante al menos el 90% del período de estudio. La farmacocinética de ustekinumab no se vio impactada por el uso concomitante de MTX, AINEs, 6- mercaptopurina, azatioprina y corticosteroides orales en pacientes con artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o por una exposición previa a agentes anti-TNFα en pacientes con artritis psoriásica o enfermedad de Crohn o por la exposición previa a medicamentos biológicos (es decir, agentes anti-TNFα y/o vedolizumab) en pacientes con colitis ulcerosa.

Los resultados de un ensayo in vitro no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que reciben de forma concomitante los sustratos de CYP450.

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de ustekinumab en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad ni eficacia de ustekinumab. En los estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de ustekinumab.

Poblaciones Especiales:
Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)
No se detectaron diferencias generales de eficacia o seguridad en los pacientes de 65 o más años de edad tratados con ustekinumab en comparación con pacientes más jóvenes en estudios clínicos en las indicaciones aprobadas, sin embargo, el número de pacientes tratados de 65 o más años de edad no es suficiente para determinar si tienen una respuesta diferente a la de los pacientes jóvenes. Se debe tener precaución al tratar a los pacientes en edad avanzada debido a que, en general, existe una elevada incidencia de infecciones en esta población.

Embarazo y lactancia:
Mujeres en edad fértil
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento.

Embarazo
No existen datos suficientes sobre la utilización de ustekinumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de Steqeyma en el embarazo.

Ustekinumab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes tratadas con ustekinumab durante el embarazo. El impacto clínico es desconocido, sin embargo, el riesgo de infección en los lactantes expuestos en útero a ustekinumab podría aumentar después del nacimiento.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en útero a ustekinumab hasta 6 meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables. Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, se podría considerar la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Lactancia

Los escasos datos que se han publicado sugieren que la cantidad de ustekinumab que se excreta en la leche materna humana es muy pequeña. Se desconoce si ustekinumab se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones adversas en los lactantes, la decisión de interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento con Steqeyma debe adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con Steqeyma para la mujer.

Fertilidad
No se ha evaluado el efecto de ustekinumab sobre la fertilidad en humanos.

Efectos en conducción o manejo de maquinaria:
La influencia de Steqeyma sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Vía de administración: Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:
Steqeyma ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de médicos que tengan experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones para las que está indicado Steqeyma.

Posología
Psoriasis en placas
La posología recomendada de Steqeyma consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Pacientes con un peso corporal > 100 kg
En pacientes con un peso corporal > 100 kg la dosis inicial es de 90 mg administrada por vía subcutánea, seguida de una dosis de 90 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas. En estos pacientes, la dosis de 45 mg también ha demostrado ser eficaz. Sin embargo, la eficacia fue mayor con la dosis de 90 mg.

Artritis psoriásica (PsA)
La posología recomendada de Steqeyma consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas. Como alternativa, se puede utilizar una dosis de 90 mg en los pacientes con un peso superior a 100 kilogramos.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)
En pacientes de edad avanzada no es necesario un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal y hepática
Ustekinumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones posológicas.

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ustekinumab en niños con psoriasis menores de 6 años de edad ni en niños con artritis psoriásica menores de 18 años de edad.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años en adelante)
La dosis recomendada de Steqeyma basada en el peso corporal se muestra a continuación (Tabla 1). Steqeyma se debe administrar en las Semanas 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

Tabla 1 Dosis recomendada de Steqeyma para psoriasis pediátrica

Peso corporal en el momento de la dosificación	Dosis recomendada[a]
< 60 kg*	-
≥ 60 kg a ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

*** 90 mg Steqeyma no está disponible para pacientes que requieran menos de una dosis completa de 45 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos de ustekinumab que ofrezcan dicha opción.**

Los pacientes que pesen menos de 60 kg deben recibir una pauta precisa en mg/kg utilizando otro producto de ustekinumab para el que esté disponible una solución inyectable de 45 mg en presentación de vial que permita una dosificación en función del peso.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)
En pacientes de edad avanzada no es necesario un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal y hepática
Ustekinumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ustekinumab para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración
Steqeyma 45 mg y 90 mg en jeringas precargadas son para inyección subcutánea exclusivamente. En la medida de lo posible, se evitarán como lugares de inyección las zonas de la piel que manifiesten psoriasis.

Después de haber aprendido correctamente la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes o sus cuidadores podrán inyectar Steqeyma si el médico lo considera apropiado. Sin embargo, el médico se debe asegurar de realizar un adecuado seguimiento de los pacientes. Se indicará a los pacientes o sus cuidadores que inyecten toda la cantidad de Steqeyma conforme a las instrucciones del prospecto. Las instrucciones completas de administración pueden consultarse en el prospecto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica y Uso Institucional.

Norma Farmacológica: 13.1.16.0.N10

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

Adicionalmente, la Sala recomienda negar la solicitud de declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, dado que el principio activo se encuentra en Normas Farmacológicas.

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

1. En caso de presentar un PGR específico para Colombia, el documento debe cumplir con la estructura establecida en la Resolución 213 de 2022
2. Las indicaciones descritas para el producto STEQEYMA en el PGR, deben coincidir con las enunciadas en el trámite de solicitud del registro sanitario.
3. En caso de presentar el PGR de la Unión Europea, se debe allegar un oficio aclarando que el PGR también aplica para Colombia, esto incluye los cuestionarios de seguimiento de reacciones adversas específicas.

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

3.2.2.3 PRODENAT®

Expediente : 20297953
Radicado : 20241334238
Fecha : 24/12/2024
Interesado : PRODUCTOS CIENTIFICOS S.A. DE C.V.

Composición:
Cada dosis de 80 microlitros contiene 20 microgramos de Teriparatida.
El cartucho contiene 750 microgramos de Teriparatida (250 microgramos/mL)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable.

Indicaciones:
Prodenat® está indicado en adultos para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en hombres con un incremento en el riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una reducción significativa de la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no de fracturas de cadera.

Prodenat® está indicado para el tratamiento de osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento en el riesgo de fractura.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01 allegado mediante radicado 20241334238.
- Información para Prescribir versión 01 allegado mediante radicado 20241334238.
- Instructivo de uso versión 01 allegado mediante radicado 20241334238.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20241334238, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita a la evaluación farmacológica, inserto versión 01, información para Prescribir versión 01, instructivo de uso versión 01 para el producto PRODENAT® cuyo principio activo es Teriparatida y forma farmacéutica concentrado para solución para infusión. Cada dosis de 80 microlitros contiene 20 microgramos de Teriparatida (250 microgramos/mL) en las indicaciones:

Prodenat® está indicado en adultos para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en hombres con un incremento en el riesgo de fractura. En

mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una reducción significativa de la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no de fracturas de cadera.

Prodenat® está indicado para el tratamiento de osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento en el riesgo de fractura.

El interesado presentó un programa preclínico orientado a demostrar la comparabilidad y biosimilaridad del producto frente al medicamento de referencia Forsteo®, el cual incluyó una caracterización analítica y fisicoquímica mediante técnicas ortogonales (mapeo peptídico, secuenciación N-terminal, LC-MS/MS, Western blot, SDS-PAGE, RP-HPLC y SE-HPLC), confirmando la identidad y estructura del principio activo. La bioactividad se evaluó mediante ensayos in vitro de activación de AMPc en líneas celulares UMR-106 y SaOS-2, junto con estudios de unión al receptor de PTH usando SPR y BLI, demostrando afinidad y funcionalidad comparables al producto de referencia. La potencia biológica se confirmó mediante ensayos celulares comparativos entre sustancia activa, producto terminado y Forsteo®. El programa se complementó con estudios toxicológicos de dosis repetidas en ratas y conejos, evaluación no clínica de inmunogenicidad (ADA), estudios de estabilidad bajo diferentes condiciones, y pruebas de compatibilidad con envase y dispositivo.

En cuanto a la información clínica el interesado allega un estudio piloto de farmacocinética y un estudio pivotal de farmacocinética de dosis única en voluntarios sanos. El estudio pivotal utilizó un diseño cruzado de tres tratamientos, comparando PRODENAT con Forsteo®/Forteo®, e incluyó sujetos sanos de ambos sexos. Los parámetros primarios de evaluación fueron AUC y Cmax, medidos mediante inmunoensayo validado. La AUC cumplió los criterios de equivalencia (80–125%), mientras que la Cmax mostró una desviación marginal respecto al límite superior. Los parámetros farmacodinámicos evaluados, principalmente calcio sérico y PTH endógena, mostraron perfiles superponibles entre el biosimilar y el producto de referencia. En términos de seguridad y tolerabilidad, el perfil observado fue comparable al del medicamento de referencia, con eventos adversos leves y transitorios, predominando aquellos ya conocidos para la clase terapéutica. No se detectaron anticuerpos anti-fármaco (ADA) en los estudios de dosis única, sin embargo, la inmunogenicidad debe seguir siendo vigilada en el periodo post-registro mediante un plan de manejo de riesgos.

Analizada la información allegada, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la siguiente información:

Composición:
Cada dosis de 80 microlitros contiene 20 microgramos de Teriparatida.
El cartucho contiene 750 microgramos de Teriparatida (250 microgramos/mL)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable.

Indicaciones:
Prodenat® está indicado en adultos para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en hombres con un incremento en el riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una reducción significativa de la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no de fracturas de cadera.

Prodenat® está indicado para el tratamiento de osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento en el riesgo de fractura.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:
Osteosarcoma
Se observó un aumento en la incidencia de osteosarcoma (un tumor óseo maligno) en ratas macho y hembra tratadas con teriparatida. Se han notificado casos de osteosarcoma en pacientes tratados con teriparatida en la fase de postcomercialización; sin embargo, no se ha observado un aumento del riesgo de osteosarcoma en estudios observacionales en humanos.

Existen datos limitados que evalúan el riesgo de osteosarcoma más allá de los 2 años de uso de teriparatida.

Evite el uso de Prodenat® en pacientes con mayor riesgo inicial de osteosarcoma:
- **Epífisis abiertas (pacientes pediátricos y adultos jóvenes). Prodenat® no está aprobado en pacientes pediátricos.**
- **Enfermedades metabólicas óseas distintas de la osteoporosis, incluida la enfermedad ósea de Paget.**
- **Metástasis óseas o antecedentes de neoplasias óseas.**
- **Radioterapia previa de haz externo o de implante que involucre el esqueleto.**

• Trastornos hereditarios que predisponen al osteosarcoma.

Hipercalcemia
Prodenat® no se ha estudiado en pacientes con hipercalcemia preexistente. Prodenat® puede causar hipercalcemia y puede exacerbar la hipercalcemia en pacientes con hipercalcemia preexistente. Evite Prodenat® en pacientes que se sabe que tienen un trastorno hipercalcémico subyacente, como hiperparatiroidismo primario.

Riesgo de calcificación cutánea, incluida la calcifilaxis

Se han reportado informes graves de calcifilaxis y empeoramiento de la calcificación cutánea previamente estable en el entorno postcomercialización en pacientes que se administran teriparatida. Los factores de riesgo para el desarrollo de la calcifilaxis incluyen la enfermedad autoinmune subyacente, la insuficiencia renal y el uso simultáneo de warfarina o corticosteroides sistémicos. Suspender Prodenat® en pacientes que desarrollen calcifilaxis o empeoramiento de la calcificación cutánea previamente estable.

Riesgo de urolitiasis
En los estudios clínicos, la frecuencia de urolitiasis fue similar en los pacientes tratados con teriparatida y en los tratados con placebo. Sin embargo, teriparatida no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Si los pacientes tratados con Prodenat® tienen una hipercalciuria preexistente o una urolitiasis activa sospechada o conocida, considere la posibilidad de medir la excreción urinaria de calcio. Considerar los riesgos y beneficios del uso en pacientes con urolitiasis activa o reciente debido al potencial de exacerbar esta condición.

Hipotensión ortostática
Prodenat® se debe administrar inicialmente en circunstancias en las que el paciente pueda sentarse o acostarse si se presentan síntomas de hipotensión ortostática. En estudios de farmacología clínica a corto plazo de teriparatida en voluntarios sanos, se observaron episodios transitorios de hipotensión ortostática sintomática en el 5% de los voluntarios. Por lo general, estos eventos comenzaron dentro de las 4 horas posteriores a la administración y se resolvieron (sin tratamiento) en unos pocos minutos a unas pocas horas. Cuando ocurrió hipotensión ortostática transitoria, ocurrió dentro de las primeras dosis, se alivió colocando a la persona en una posición reclinada y no impidió la continuación del tratamiento.

Riesgo de toxicidad por digoxina
La hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a la toxicidad de los digitálicos porque teriparatida aumenta transitoriamente el calcio sérico. Considere la posible aparición de signos y síntomas de toxicidad digitálica cuando Prodenat® se utiliza en pacientes que reciben digoxina

Duración del tratamiento:
Los estudios en ratas indican una incidencia elevada de osteosarcoma con la administración a largo plazo de Teriparatida. Hasta que se disponga de datos clínicos adicionales, no debe excederse el tiempo de tratamiento recomendado de 24 meses.

Reacciones adversas:
Experiencia en estudios clínicos
Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no

pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Hombres con osteoporosis primaria o hipogonadal y mujeres posmenopáusicas con osteoporosis

La seguridad de teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis en hombres y mujeres posmenopáusicas se evaluó en dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de 1382 pacientes (21% hombres, 79% mujeres) de 28 a 86 años (media de 67 años).

La duración media de los estudios fue de 11 meses para hombres y 19 meses para mujeres, con 691 pacientes expuestos a teriparatida y 691 pacientes a placebo. Todos los pacientes recibieron 1000 mg de calcio más al menos 400 UI de suplementos de vitamina D por día.

La incidencia de mortalidad por todas las causas fue del 1% en el grupo de teriparatida y del 1% en el grupo de placebo. La incidencia de eventos adversos graves fue de 16% en el grupo de teriparatida y del 19% en el grupo de placebo. La interrupción temprana debido a eventos adversos ocurrió en el 7% en el grupo de teriparatida y en el 6% en el grupo de placebo.

Tabla 2. Porcentaje de pacientes con eventos adversos reportados por al menos el 2% de los pacientes tratados con teriparatida y en más pacientes tratados con teriparatida que pacientes tratados con placebo de los dos estudios principales de osteoporosis en mujeres y hombres. Los eventos adversos se muestran sin atribución de causalidad.

Clasificación de los eventos	FORTEO N=691 (%)	Placebo N=691 (%)
El cuerpo en su conjunto		
Dolor	21.3	20.5
Cefalea	7.5	7.4
Astenia	8.7	6.8
Dolor de cuello	3.0	2.7
Cardiovascular		

Hipertensión	**7.1**	**6.8**
Angina de pecho	**2.5**	**1.6**
Síncope	**2.6**	**1.4**
Sistema digestivo		
Náuseas	**8.5**	**6.7**
Estreñimiento	**5.4**	**4.5**
Diarrea	**5.1**	**4.6**
Dispepsia	**5.2**	**4.1**
Vómitos	**3.0**	**2.3**
Trastorno gastrointestinal	**2.3**	**2.0**
Trastorno de los dientes	**2.0**	**1.3**
Osteomuscular		
Artralgia	**10.1**	**8.4**
Calambres en las piernas	**2.6**	**1.3**
Sistema nervioso central		
Mareo	**8.0**	**5.4**
Depresión	**4.1**	**2.7**
Insomnio	**4.3**	**3.6**

Vértigo	**3.8**	**2.7**
Sistema respiratorio		
Rinitis	**9.6**	**8.8**
Aumento de la tos	**6.4**	**5.5**
Faringitis	**5.5**	**4.8**
Disnea	**3.6**	**2.6**
Neumonía	**3.9**	**3.3**
Piel y extremidades		

Hombres y mujeres con osteoporosis inducida por glucocorticoides
La seguridad de teriparatida en el tratamiento de hombres y mujeres con osteoporosis inducida por glucocorticoides se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo de 428 pacientes (19% hombres, 81% mujeres) de 22 a 89 años (media 57 años) tratados con ≥5 mg por día de prednisona o equivalente durante un mínimo de 3 meses [consulte Estudios clínicos (15.3)]. La duración del estudio fue de 18 meses con 214 pacientes expuestos a teriparatida y 214 pacientes expuestos a un bisfosfonato oral diario (control activo). Todos los pacientes recibieron 1000 mg de calcio más 800 UI de suplementos de vitamina D por día.

No hubo un aumento de la mortalidad en el grupo de teriparatida en comparación con el grupo de control activo. La incidencia de eventos adversos graves fue del 21% en los pacientes de teriparatida y del 18% en los pacientes de control activo, e incluyó neumonía (3% de teriparatida, 1% de control activo). La interrupción temprana debido a eventos adversos ocurrió en el 15% de los pacientes de teriparatida y el 12% de los pacientes de control activo, e incluyó mareos (2% de teriparatida, 0% de control activo). Los eventos adversos notificados con una mayor incidencia en el grupo de teriparatida y con al menos un 2% de diferencia en los pacientes tratados con teriparatida en comparación con los pacientes tratados con el control activo fueron: náuseas (14%, 7%), gastritis (7%, 3%), neumonía (6%, 3%), disnea (6%, 3%), insomnio (5%, 1%), ansiedad (4%, 1%) y herpes zóster (3%, 1%), respectivamente.

Inmunogenicidad

Como ocurre con todos los péptidos, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del estudio. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un estudio puede estar influenciada por varios factores, como la metodología del estudio, la manipulación de la muestra, el momento de la obtención de la muestra, los medicamentos simultáneos y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos de teriparatida puede ser engañosa.

En el estudio clínico de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, se detectaron anticuerpos de reacción cruzada con teriparatida en el 3% de las mujeres (15/541) que recibieron teriparatida. Por lo general, los anticuerpos se detectaron por primera vez tras 12 meses de tratamiento y disminuyeron tras la retirada de la terapia. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad entre estos pacientes. La formación de anticuerpos no pareció tener efectos sobre el calcio sérico o sobre la respuesta de la densidad mineral ósea (DMO).

Experiencia posterior a la comercialización
Reacciones adversas de informes espontáneos posteriores a la comercialización de teriparatida
Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de teriparatida. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- **Rara vez se han reportado casos de tumor óseo y osteosarcoma en el período posterior la comercialización.**
- **Se ha informado hipercalcemia superior a 13 mg/dL con el uso de teriparatida.**

Los eventos adversos informados desde la introducción en el mercado que estuvieron temporalmente relacionados con la terapia con teriparatida incluyen los siguientes:

- **Reacciones alérgicas: reacciones anafilácticas, hipersensibilidad a medicamentos, angioedema, urticaria**
- **Pruebas: hiperuricemia**
- **Sistema respiratorio: disnea aguda, dolor de pecho**
- **Osteomuscular: espasmos musculares de la pierna o la espalda**
- **Otros: reacciones en el lugar de la inyección que incluyen dolor, hinchazón y hematomas; edema orofacial**

Reacciones adversas de estudios observacionales para evaluar la incidencia de osteosarcoma
Se diseñaron dos estudios de vigilancia de seguridad del osteosarcoma (estudios de base de datos basados en reclamaciones de EE. UU.) para obtener datos sobre la tasa de incidencia de osteosarcoma entre los pacientes tratados con teriparatida. En estos dos estudios, se identificaron tres y cero casos de osteosarcoma entre 379.283 y 153.316 usuarios de teriparatida, respectivamente. Los resultados del estudio sugieren un riesgo similar de osteosarcoma entre los usuarios de teriparatida y sus comparadores. Sin embargo, la interpretación de los resultados del estudio requiere precaución debido a las limitaciones de las fuentes de datos que no permiten la medición y el control completos de los factores de confusión.

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. Reporte las sospechas de reacción adversa en Colombia al correo farmacovigitec@carnot.com o la página web https://carnotcolombia.com/

Interacciones:
Los informes de casos esporádicos han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a la toxicidad por digitálicos. Prodenat® puede aumentar transitoriamente el calcio sérico. Considere la posible aparición de signos y síntomas de toxicidad digitálica cuando Prodenat® se utiliza en pacientes que reciben digoxina.

Teriparatida ha sido evaluada en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida. No se observaron interacciones clínicas significativas.

La coadministración de Raloxifeno o terapia de remplazo hormonal con Teriparatida no altera los efectos de la Teriparatida en el calcio sérico o urinario, ni modifica los eventos adversos clínicos.

Poblaciones Especiales:
Pacientes de edad avanzada:
No es necesario ajustar la dosis en función de la edad.

Pacientes con insuficiencia renal:
La Teriparatida no puede usarse en pacientes con insuficiencia renal grave. En pacientes con insuficiencia renal moderada, debe usarse con precaución y no se requiere precaución especial para pacientes con insuficiencia renal leve.

***Pacientes con insuficiencia hepática*:**

No hay datos disponibles en pacientes con disfunción hepática. Por lo tanto, la Teriparatida deber usarse y administrarse con precaución.

Población pediátrica y adultos jóvenes con epífisis abiertas:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Teriparatida en niños y adolescentes menores de 18 años. La Teriparatida no debe utilizarse en paciente pediátricos (menores de 18 años) o adultos jóvenes con epífisis abiertas.

Embarazo y lactancia:
Mujeres fértiles / Anticoncepción en mujeres:
Las mujeres fértiles deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el uso de Teriparatida. En caso de embarazarse, debe suspenderse Prodenat®.

Embarazo:
Prodenat® está contraindicado para su uso durante el embarazo.

Lactancia:
Prodenat® está contraindicado para su uso durante la lactancia. Se desconoce si la Teriparatida se excreta en la leche humana.

***Fertilidad*:**
Estudios en conejos han mostrado toxicidad reproductiva. No se ha estudiado el efecto de la Teriparatida en el desarrollo fetal humano. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

Efectos en conducción o manejo de maquinaria:
La influencia de Teriparatida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. En algunos pacientes se ha observado hipotensión ortostática o mareo de carácter transitorio. Estos pacientes deben abstenerse de conducir o utilizar máquinas hasta que hayan desaparecido los síntomas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:
Dosis y vía de administración
La dosis recomendada de Prodenat® es 20 microgramos administrados una vez al día. Los pacientes deben recibir suplementos de Calcio y Vitamina D si la ingesta de la dieta de estos micronutrientes es insuficiente.

La duración máxima total del tratamiento con Teriparatida debe ser de 24 meses. No debe repetirse un tratamiento similar durante la vida del paciente.

Después de suspender el tratamiento con Teriparatida los pacientes deben continuar con otra terapia de mantenimiento para osteoporosis.

Sobredosis
No existe un antídoto específico para la Teriparatida. El tratamiento de una sospecha de sobredosis incluye la suspensión transitoria de la Teriparatida, el monitoreo del calcio en suero y la implementación de medidas de soporte adecuadas, como hidratación.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.2.6.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 01, la información para prescribir versión 01 y el instructivo de uso versión 01 allegado mediante Radicado 20241334238.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 0.1 del producto PRODENAT 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.

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

3.2.2.4 GLURAZYME® 400 UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20286051
Radicado : 20241191390
Fecha : 30/07/2024

Interesado : MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED

Composición:

Cada vial de polvo liofilizado para reconstituir contiene 400 U de Imiglucerasa por cada10 mL.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:

Glurazyme está indicado como terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes pediátricos y adultos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher no neuropática Tipo 1 o neuropática crónica Tipo 3 que presentan manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad de Gaucher, con uno o varios de los siguientes síntomas:

- Anemia (tras exclusión de otras causas, tales como déficit de hierro.
- Trombocitopenia.
- Enfermedad ósea (tras exclusión de otras causas, tales como déficit de vitamina D).
- Hepatomegalia (hígado agrandado) o esplenomegalia (bazo agrandado).

Glurazyme es un medicamento cuyo ingrediente activo es la enzima imiglucerasa. Puede ayudar a los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 o tipo 3 que carecen de la enzima natural β-glucosidasa ácida. La β-glucosidasa ácida ayuda al cuerpo a controlar los niveles de glucosilceramida. La glucosilceramida es una sustancia que se produce naturalmente en el cuerpo y es un componente clave de la membrana celular. Los pacientes con enfermedad de Gaucher pueden acumular grandes cantidades de glucosilceramida en sus células corporales -macrófagos (llamadas "células de Gaucher"), lo que puede causar una variedad de problemas de salud. Los signos más comunes incluyen anemia (bajo recuento de glóbulos rojos), sangrado nasal, sangrado de encías o hematomas (debido a la trombocitopenia - bajo número de plaquetas en la sangre), bazo o hígado agrandado, o enfermedad ósea.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 4.0 con fecha 28 jun 2022 allegado mediante radicado 20251092188

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241191390 se solicita evaluación farmacológica para imiglucerasa polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 400 UI (Glurazyme®) en las indicaciones: "Glurazyme está indicado como terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes pediátricos y adultos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher no neuropática Tipo 1 o neuropática crónica Tipo 3 que presentan manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad de Gaucher, con uno o varios de los siguientes síntomas: 1) Anemia (tras exclusión de otras causas, tales como déficit de hierro; 2) Trombocitopenia; 3) Enfermedad ósea (tras exclusión de otras causas, tales como déficit de vitamina D); 4) Hepatomegalia (hígado agrandado) o esplenomegalia (bazo agrandado). Glurazyme es un medicamento cuyo ingrediente activo es la enzima imiglucerasa. Puede ayudar a los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 o tipo 3 que carecen de la enzima natural β-glucosidasa ácida. La β-glucosidasa ácida ayuda al cuerpo a controlar los niveles de glucosilceramida. La glucosilceramida es una sustancia que se produce naturalmente en el cuerpo y es un componente clave de la membrana celular. Los pacientes con enfermedad de Gaucher pueden acumular grandes cantidades de glucosilceramida en sus células corporales -macrófagos (llamadas "células de Gaucher"), lo que puede causar una variedad de problemas de salud. Los signos más comunes incluyen anemia (bajo recuento de glóbulos rojos), sangrado nasal, sangrado de encías o hematomas (debido a la trombocitopenia - bajo número de plaquetas en la sangre), bazo o hígado agrandado, o enfermedad ósea".

Imiglucerasa tiene aprobadas las indicaciones "… terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes pediátricos y adultos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher no neuropática Tipo I o neuropática crónica (Tipo 3) que presentan manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad. Las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad de Gaucher incluyen una o más de las siguientes afecciones: Anemia tras exclusión de otras causas, tales como déficit de hierro; Trombocitopenia, Enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, tales como déficit de Vitamina D; Hepatomegalia o esplenomegalia".

La Sala encuentra que se trata de un candidato a biosimilar de imiglucerasa que es presentado mediante ejercicio de comparabilidad vs medicamento de referencia (Cerezyme®) que incluyó: estudios fisicoquímicos (calidad, secuencia de aminoácidos, estructura secundaria, terciaria y cuaternaria), preclínicos (farmacodinamia primaria (unión a receptor, internalización por macrófagos y actividad enzimática), un estudio farmacocinético comparativo, toxicidad de dosis repetidas, tolerancia local, inmunogenicidad) y clínicos con respecto al medicamento de referencia acorde con lo establecido en guías de agencias de referencia (EMA y FDA).

En la parte clínica incluye 2 estudios:

Estudio KI-33/14 (КИ-33/14) de evaluación de la seguridad a corto plazo y los parámetros farmacocinéticos de Glurazyme® (Generium JSC) en comparación con Cerezyme®, estudio de fase 1 abierto, aleatorizado, comparativo, parcialmente cruzado que incluyó 23 voluntarios sanos, 9 delos cuales recibieron dosis única de Glurazyme® (30 U/Kg) y luego Cerezyme® (30 U/Kg) después de 6 días; otros 9 voluntarios recibieron una dosis única de Cerezyme® (30 U/Kg) y luego Glurazyme® a una dosis de 30 U/Kg después de 6 días; los otros 5 voluntarios recibieron una dosis única de Glurazyme® (60 U/Kg). Como resultados informa que los valores medios de concentración máxima (Cmax) para Glurazyme® y Cerezyme® a una dosis de 30 U/Kg fueron 84.3 ± 16.9 mU/mL y 98.0 ± 16.7 mU/mL, respectivamente; mientras que el área bajo la curva desde tiempo cero a 90 minutos ($AUC_{0–90\ min}$) fue 4056.0 ± 818.4 mU×min/mL y 4610.2 ± 738.0 mU×min/mL, respectivamente. Se obtuvieron datos similares para los valores medios de los parámetros farmacocinéticos $AUC_{0–\infty}$: 4111.7 ± 831.9 mU×min/mL para Glurazyme® y 4686.3 ± 752.5 mU×min/mL para Cerezyme®. También se encontró similaridad y concordancia con datos de literatura en otros parámetros cinéticos (vida media, aclaramiento total, volumen de distribución. Informa que los límites de los cocientes de IC del 90% bilaterales de los parámetros de la media geométrica de $AUC_{0–90\ min}$, $AUC_{0–\infty}$, vida media ($T½$), constante de eliminación (Kel), Cmax, $Cmax/AUC_{0–\infty}$, depureación (Cl), volumen de distribución (Vd), VD en estado estacionario (Vss), tiempo medio de retención (MRT) de los dos productos estaban dentro del intervalo de reconocimiento de similaridad de 0.80 – 1.25.

Estudio GLZ-GHD-II/III controlado, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos para evaluar la eficacia y seguridad de Glurazyme® versus Cerezyme® durante un período de 52 semanas que incluyó 30 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 estable que recibían terapia con imiglucerasa en dosis de 15 a 60 U/Kg. La edad de los pacientes osciló entre 19 y 63 años (mediana: 32 años, rango intercuartílico: 8 años), en ambos grupos 15 pacientes recibieron al menos una dosis del medicamento asignado. La variable principal fue la evaluación de los niveles medios de hemoglobina en la semana 52, que en la población ITT fue de 132.6 g/L (IC del 95%: 124.1 a 141.1) en el grupo de tratamiento (Glurazyme®) y de 134.3 g/L (IC del 95%: 126.7 a 141.9) en el grupo de referencia (Cerezyme®), el aumento medio en el nivel de hemoglobina en la semana 52 fue de 4.8 g/L en ambos grupos, y la diferencia en el cambio en el nivel de hemoglobina, en el grupo experimental Glurazyme® vs el grupo de control Cerezyme®, fue de 0.1 g/L). El IC del 95% para la diferencia en el cambio del nivel de hemoglobina fue (-6.3 a 6.4) g/L.); con resultados similares en la población de análisis por protocolo. El límite inferior del IC del 95% calculado para una diferencia en el cambio del nivel de hemoglobina en la semana 52 no cruza el límite

de no inferioridad establecido en el nivel de -18 g/L, tanto para población ITT, como para PP, lo que permite concluir no inferioridad de Glurazyme® vs Cerezyme®.

En relación con variables secundarias se informa que aunque se describen diferencias puntuales en las proporciones de pacientes que presentaron disminución del número de plaquetas dentro de ciertos rangos a la semana 52 entre los grupos de comparación, estas no fueron estadísticamente significativas ni se consideran clínicamente relevantes por el interesado, señala que de manera global "…no hubo diferencias pronunciadas entre los grupos en cuanto a la proporción de pacientes con cambios positivos y negativos en la concentración de plaquetas en el ensayo". Ningún paciente presentó aumento del volumen del bazo de más del 20% a la semana 52; en 4 pacientes del grupo de tratamiento (Glurazyme®) y en 6 pacientes del grupo de referencia (Cerezyme®), los datos de las dimensiones del bazo no estaban disponibles debido a la esplenectomía, no hubo diferencias marcadas entre los grupos en cuanto a la proporción de pacientes con cambios positivos y negativos en el volumen del bazo en comparación con el valor inicial en el ensayo; en la población ITT el cambio medio en el volumen del bazo fue de -12.1% (IC del 95%: -20.7 a -3.4) en el grupo de tratamiento (Glurazyme®) y de – 8.6% (IC del 95%: -16,2 a -1,0]) en el grupo de referencia (Cerezyme®). Ninguno de los pacientes incluidos en el ensayo desarrolló un aumento en el volumen hepático de más del 10%; no hubo diferencias pronunciadas entre los grupos en cuanto a la proporción de pacientes con cambios positivos y negativos en el volumen hepático en comparación con el valor inicial del ensayo.

Se registró al menos un EA en 8 de 30 pacientes (26.7 %): en 5 de 15 pacientes (33.3 %) en el grupo de tratamiento (Glurazyme®) y en 3 de 15 pacientes (20.0 %) en el grupo de referencia (Cerezyme®), la mayoría de los eventos adversos informados tenían un grado máximo de gravedad de 1 o 2. Los EA notificados con mayor frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, investigaciones de laboratorio e instrumentales, infecciones e infestaciones, trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, el interesado señala que "… Dado el pequeño número de pacientes, todas las diferencias observadas entre los grupos no fueron significativas…". No se encontraron diferencias en inmunogenicidad.

Informa que realiza el estudio GLZ-GHD-N01 - Un estudio observacional, prospectivo, abierto, de la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo con Glurazyme® en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I, como parte de las actividades adicionales de farmacovigilancia.

Presenta PSUR #6 correspondiente al periodo comprendido entre el 17 de enero de 2022 y el 16 de enero de 2023, en el que informa que el producto fue autorizado por primera vez en la Federación Rusa el 17 de enero de 2019, que actualmente se encuentra aprobado y en comercialización en la Federación Rusa y en la República

de Bielorrusia. En el momento del bloqueo de datos, según el Registro Federal del Ministerio de Salud de Rusia, 269 pacientes se encontraban en tratamiento con Glurazyme® (57 pacientes pediátricos y 212 adultos; 173 mujeres y 96 hombres). En el momento del bloqueo de datos en la República de Bielorrusia, 12 pacientes se encuentran en tratamiento con Glurazyme® (8 pacientes pediátricos y 4 adultos).

La Sala considera que la información allegada permite concluir con alta certeza (ejercicio de comparabilidad que incluye un estudio de bioequivalencia en voluntarios sanos y un estudio de no inferioridad) la biosimilaridad de Glurazime® con respecto a Cerezyme®, por tanto, recomienda aprobar la evaluación farmacológica para Glurazime® con la siguiente información así:

Composición:

Cada vial de polvo liofilizado para reconstituir contiene 400 U de Imiglucerasa por cada10 mL.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

INDICACIONES:

Glurazyme® (imiglucerasa) está indicado para el uso como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher no neuropática (Tipo 1) o neuropática crónica (Tipo 3) que presentan manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad.

Las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad de Gaucher incluyen una o más de las siguientes afecciones:

- **anemia tras exclusión de otras causas, tales como déficit de hierro;**
- **trombocitopenia;**
- **enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, tales como déficit de Vitamina D;**
- **hepatomegalia o esplenomegalia.**

Posología y forma de administración

El manejo de la enfermedad debe ser dirigido por un médico con conocimientos sobre el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

Posología

Debido a la heterogeneidad y naturaleza multisistémica de la enfermedad de Gaucher, la dosificación debe ser individualizada para cada paciente, basándose en una

evaluación completa de todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Una vez que la respuesta de un paciente para todas las manifestaciones clínicas relevantes estén bien establecidas, puede ajustarse la posología y frecuencia de administración con el objetivo de mantener los parámetros óptimos ya alcanzados para todas las manifestaciones clínicas o mejorar adicionalmente aquellos parámetros clínicos que aun no se han normalizado.

Se ha demostrado la eficacia de varios regímenes de dosificación con respecto a algunas o todas las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad. Dosis iniciales de 60 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas han conseguido una mejora de los parámetros hematológicos y viscerales en 6 meses de tratamiento y el empleo continuado ha detenido la progresión de la afectación ósea o la ha mejorado. La administración de dosis tan bajas como 15 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas ha demostrado que mejora la organomegalia y los parámetros hematológicos, pero no los óseos. La frecuencia de perfusión habitual es de una vez cada dos semanas; esta es la frecuencia de perfusión para la que se dispone de más datos.

Población pediátrica

No es necesaria una dosis de ajuste para la población pediátrica. No se ha demostrado la eficacia de Glurazyme sobre los síntomas neurológicos de los pacientes con enfermedad de Gaucher neuropática crónica y no se puede recomendar un régimen posológico especial para dichas manifestaciones

Forma de administración

Tras la reconstitución y dilución, el preparado se administra mediante perfusión intravenosa. En las perfusiones iniciales, Glurazyme debe administrarse a una velocidad que no exceda de 0,5 unidades por kg de peso corporal por minuto. En administraciones sucesivas, la velocidad de perfusión puede incrementarse, pero no debe exceder de 1 unidad por kg de peso corporal por minuto. Los incrementos de la velocidad de perfusión deben realizarse bajo supervisión de un profesional sanitario.

Puede valorarse realizar la perfusión de Glurazyme en el domicilio de los pacientes que lleven algunos meses tolerando bien las perfusiones. La decisión de pasar al paciente a la perfusión en casa debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico responsable. La administración de la perfusión de Glurazyme en casa por el paciente o cuidador requiere formación por parte de un profesional sanitario en un entorno clínico. El paciente o cuidador recibirá formación sobre las técnicas de perfusión y cómo llevar un diario del tratamiento. Los pacientes que experimenten acontecimientos adversos durante la perfusión necesitarán detener inmediatamente la perfusión y buscar la asistencia inmediata de un profesional sanitario. Las

perfusiones siguientes deberán realizarse en un entorno clínico. La dosis y velocidad de perfusión deberá permanecer constante en casa y no cambiarse sin la supervisión de un profesional sanitario.

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

Se anima a los profesionales médicos o sanitarios a registrar a los pacientes con la enfermedad de Gaucher, incluyendo a los que presentan manifestaciones neuronopáticas crónicas de la enfermedad, en el "Registro de Gaucher del ICGG"

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Advertencias y precauciones de empleo

Hipersensibilidad

Los datos actuales utilizando un ELISA de cribado seguido de un ensayo de radioinmunoprecipitación de confirmación sugieren que, durante el primer año de tratamiento, se forman anticuerpos IgG frente a imiglucerasa en aproximadamente el 15% de pacientes tratados. Parece que la formación de anticuerpos IgG es más probable dentro de los 6 meses iniciales de tratamiento, siendo rara la formación de anticuerpos frente a Glurazyme después de 12 meses de tratamiento. Se recomienda vigilar periódicamente a los pacientes en quienes se sospecha que existe una disminución de la respuesta al tratamiento para determinar si se produce formación de anticuerpos IgG frente a la imiglucerasa.

Los pacientes con anticuerpos frente a imiglucerasa tienen mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.8). Si un paciente experimenta una reacción sospechosa de hipersensibilidad, se aconseja la realización de pruebas para detectar anticuerpos frente a imiglucerasa. Tal y como sucede con cualquier producto proteínico intravenoso, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad grave de tipo alérgico, aunque esto ocurre raramente. En caso de que se produzcan estas reacciones, se recomienda detener inmediatamente la administración de Glurazyme y administrar un tratamiento médico adecuado. Deberán seguirse las prácticas médicas habituales para el tratamiento de emergencia.

Los pacientes que han desarrollado anticuerpos o síntomas de hipersensibilidad a Ceredase (alglucerasa) deben ser tratados con precaución cuando se administra Glurazyme (imiglucerasa).

Reacciones Asociadas a la Perfusión (RAP)

Las reacciones asociadas a la perfusión (RAP) como angioedema, prurito, erupción cutánea, urticaria, malestar torácico, escalofríos, fatiga, ardor en el sitio de perfusión, malestar en el sitio de perfusión, hinchazón en el sitio de perfusión, pirexia e hipertensión transitoria se han observado en pacientes tratados con imiglucerasa.

Se debe considerar cuidadosamente el estado clínico del paciente antes de la administración de Glurazyme.

Se pueden administrar antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides para prevenir o reducir las RAP. Sin embargo, las RAP pueden ocurrir en pacientes incluso después de recibir el pretratamiento. Si ocurren RAP leves o moderadas a pesar del pretratamiento, la disminución de la velocidad de perfusión o la interrupción temporal de la perfusión puede mejorar los síntomas. Si ocurren RAP graves, se debe considerar la interrupción inmediata de la administración de Glurazyme e iniciar el tratamiento médico apropiado. Se deben considerar los beneficios y riesgos de volver a administrar Glurazyme después de RAPgraves

Sodio

Este medicamento contiene 41 2 mg de sodio por vial equivalente al 2% de la ingesta máxima diaria de g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Se administra mediante una solución intravenosa de cloruro de sodio al 0,9 %. A tener en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de experiencia limitada derivada de 150 resultados de embarazos (basada principalmente en notificaciones espontáneas y la revisión bibliográfica) que sugiere que el uso de Glurazyme es beneficioso para controlar la enfermedad de Gaucher subyacente durante el embarazo. Además, estos datos indican que Glurazyme no causa toxicidad malformativa para el feto, aunque las pruebas estadísticas son escasas. Se han notificado casos de muerte fetal en raras ocasiones, aunque no

queda claro si guarda relación con el uso de Glurazyme o con la enfermedad de Gaucher subyacente.

No se han realizado estudios en animales para determinar las reacciones de Glurazyme en el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo posnatal. No se sabe si Glurazyme atraviesa la placenta y pasa al feto en desarrollo.

En las pacientes embarazadas con enfermedad de Gaucher y en aquellas que estén intentando quedarse embarazadas, es necesario realizar una evaluación de riesgos-beneficios del tratamiento en cada embarazo. Las pacientes con enfermedad de Gaucher que se queden embarazadas podrían experimentar un período de aumento de la actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Esto conlleva un mayor riesgo de manifestaciones esqueléticas, exacerbación de la citopenia, hemorragia y mayor necesidad de transfusiones. Se sabe que tanto el embarazo como la lactancia desequilibran la homeostasis del calcio en la madre y aceleran el recambio óseo. Esto podría contribuir a un aumento de la patología esquelética en la enfermedad de Gaucher.

Se debe aconsejar a las mujeres que nunca han recibido tratamiento anteriormente que consideren iniciar la terapia antes de quedarse embarazadas para tener una salud óptima. En el caso de las mujeres que reciben tratamiento con Glurazyme, se debe considerar continuar el tratamiento con Glurazyme durante todo el embarazo. Es necesario monitorizar detenidamente el embarazo y las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher para individualizar las dosis de acuerdo con las necesidades y la respuesta terapéutica de la paciente.

Lactancia

No se sabe si este principio activo se excreta en la leche materna; sin embargo, es probable que la enzima sea digerida en el tubo digestivo del niño.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencias, frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100) y raras (1/10.000 a <1/1.000) en la siguiente tabla. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, cefalea, parestesia*		
Trastornos cardiacos		Taquicardia*, cianosis*		
Trastornos vasculares		Sofocos*, hipotensión*		Hipertensión transitoria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea*, tos*			
Trastornos gastrointestinales		Vómitos, náuseas, dolor cólico abdominal, diarrea		
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad		Reacciones anafilactoides	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, angioedema*, prurito*, erupción cutánea*			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, lumbalgia*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Molestias en el lugar de la perfusión, ardor en el lugar de la perfusión, hinchazón en el lugar de la perfusión, absceso estéril en el lugar de la perfusión, molestias torácicas*, fiebre, escalofríos, fatiga		

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad (Incluyendo anafilaxia)

Se han observado síntomas sugestivos de hipersensibilidad, en general, en aproximadamente el 3% de pacientes. La aparición de tales síntomas como parestesia, taquicardia, cianosis, rubefacción, hipotensión, disnea, tos,

urticaria/angioedema, prurito, erupción cutánea, dolor de espalda y malestar torácico se ha producido durante las perfusiones o poco después de ellas (ver sección 4.4).

Reacciones Asociadas a la Perfusión Las reacciones asociadas a la perfusión (RAP) como angioedema, prurito, erupción cutánea, urticaria, malestar torácico, escalofríos, fatiga, ardor en el lugar de perfusión, malestar en el lugar de perfusión, hinchazón en el lugar de perfusión, pirexia e hipertensión transitoria, se han observado en pacientes tratados con imiglucerasa.

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 se han notificado casos de sobredosis. En pacientes se han usado dosis de hasta 240 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas.

Norma Farmacológica: 8.2.7.N70

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 3.0 para el producto GLURAZYME, se solicita al interesado:

1. **Allegar programa de farmacovigilancia de acuerdo con los parámetros establecidos en la Resolución 20241015321 de 2024.**

2. Allegar la Guia para profesionales de la salud y la Guía para pacientes propuestas como MMR adicionales.

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

3.2.2.5 PECTUNA® 420 mg/14 mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Expediente : 20293598
Radicado : 20241282279
Fecha : 31/10/2024
Interesado : INNOVEX INTERNATIONAL S.A.S

Composición: Cada vial de 14 mL de concentrado contiene 420 mg de pertuzumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión.

Indicaciones:

Cáncer de mama precoz
Pertuzumab está indicado en combinación con trastuzumab y quimioterapia en:

- el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio, o en estadio temprano con alto riesgo de recaída
- el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída.

Cáncer de mama metastásico
Pertuzumab está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente recidivante irresecable o metastásico, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1.0 con fecha 29 nov 2023 allegado mediante radicado 20241282279

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241282279 se solicita evaluación farmacológica para pertuzumab PECTUNA® Concentrado para solución para perfusión vial de 14 mL de concentrado contiene 420 mg en las indicaciones: *"Cáncer de mama precoz Pertuzumab está indicado en combinación con trastuzumab y quimioterapia en:*

- ***el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio, o en estadio temprano con alto riesgo de recaída***
- ***el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída.***

Cáncer de mama metastásico
Pertuzumab está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente recidivante irresecable o metastásico, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica".

El interesado allega información farmacológica sobre el medicamento PECTUNA® (pertuzumab) 420 mg/14 mL, el cual corresponde a un anticuerpo monoclonal humanizado anti-HER2 para administración intravenosa, bajo un enfoque de biosimilitud frente al producto de referencia Perjeta®, incluyendo información preclínica, comparabilidad farmacocinética, estudio clínico, evaluación de seguridad e inmunogenicidad.

En cuanto a la información preclínica, el solicitante sustenta estudios analíticos y funcionales in vitro que incluyen-ensayos de comparabilidad de unión a HER2, actividad antiproliferativa, unión a C1q, interacción con receptores Fcγ (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB y FcγRIIIA), interacción con FcRn, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), empleando tres lotes del producto candidato y tres lotes de Perjeta® para las comparaciones lote a lote. Los resultados de comparabilidad fueron consistentes para mostrar la similitud biológica. En el ensayo de unión a HER2, los valores de potencia observados para los tres lotes del biosimilar fueron 0,99, 0,98 y 1,04, con un intervalo de confianza del 90 % para la diferencia media comprendido entre -0,0556 y 0,0822, contenido dentro del margen de equivalencia predefinido de -0.083 a 0.083. Los estudios de unión a C1q mostraron razones de potencia cercanas a la unidad e intervalos de confianza superpuestos entre el biosimilar y el producto de referencia. Los estudios mediante resonancia de plasmones superficiales demostraron afinidades comparables para FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIIA y FcRn. Los ensayos de ADCC evidenciaron actividades comparables entre los productos evaluados, mientras que los estudios de CDC mostraron ausencia o mínima actividad tanto para el biosimilar como para Perjeta®.

En relación con la toxicología, el solicitante justifica la ausencia de estudios extensivos en animales indicando que el producto posee una secuencia aminoacídica idéntica a la del innovador, utiliza el mismo sistema de expresión celular CHO, contiene la misma formulación y presenta un mecanismo de acción equivalente al producto de referencia. Con base en ello, no se realizaron estudios específicos de farmacología secundaria, farmacología de seguridad, genotoxicidad,

carcinogenicidad, toxicidad reproductiva o tolerancia local. Sin embargo, durante la revisión se identificó una inconsistencia documental, ya que el resumen toxicológico menciona la realización de un estudio de toxicidad a dosis repetidas durante el desarrollo del producto, mientras que el apartado específico correspondiente aparece reportado como "Not applicable", circunstancia que limita la interpretación de la información disponible.

En cuanto a la información clínica allegada por el interesado, en la sección farmacocinética se presentó un estudio comparativo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y dosis única intravenosa de 420 mg, realizado en voluntarios sanos masculinos. Fueron incluidos 80 sujetos, todos completaron la fase clínica y 79 fueron finalmente considerados evaluables para el análisis farmacocinético. El interesado concluyó comparabilidad farmacocinética entre ambas formulaciones al demostrar que los parámetros evaluados se encontraron dentro de los márgenes predefinidos de equivalencia. Se identificó un sujeto con comportamiento atípico para AUC0-inf; sin embargo, éste permaneció incluido en el análisis debido a la ausencia de justificación clínica o fisiológica para su exclusión. Dado que pertuzumab se administra por vía intravenosa, no se consideró realizar estudios farmacocinéticos en condiciones posprandiales ni otorgar relevancia crítica a la ausencia de información detallada sobre Cmax y Tmax.

La evaluación clínica confirmatoria incluyó un estudio fase III, aleatorizado, triple ciego, paralelo y controlado activamente, en el cual se comparó el producto de la referencia frente a Perjeta®, ambos administrados en combinación con carboplatino, docetaxel y trastuzumab como tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo. La población por intención de tratar incluyó 214 pacientes y la población por protocolo 207 pacientes. La variable primaria fue la respuesta patológica completa en mama (bpCR), para la cual se obtuvo un intervalo de confianza del 95 % de la diferencia entre tratamientos de -0.16 a 0.09.

La respuesta patológica completa total (tpCR) se observó en 60 pacientes (56.1 %) del grupo biosimilar y en 68 pacientes (63.6 %) del grupo innovador, sin diferencias estadísticamente significativas (p = 0.26). La tasa de respuesta clínica (CRR) fue alcanzada por 94 pacientes del grupo biosimilar y por 90 pacientes del grupo innovador (p = 0.43). Asimismo, la tasa de cirugía conservadora de mama tampoco mostró diferencias significativas entre los grupos evaluados (p = 0.56).

En materia de seguridad se registraron 4.104 eventos adversos durante el estudio, de los cuales 2.075 ocurrieron en el grupo biosimilar y 2.029 en el grupo tratado con Perjeta®. Los eventos más frecuentes correspondieron a anemia, trombocitopenia y náuseas. No se reportaron muertes durante el desarrollo del ensayo. La frecuencia de pacientes con eventos adversos de grado 3 o 4 fue prácticamente idéntica entre los grupos, con 45 pacientes en el brazo biosimilar y 46 pacientes en el brazo

innovador, sin diferencias estadísticamente significativas (p = 0.89). Por otra parte, la evaluación de inmunogenicidad mostró ausencia de anticuerpos anti-pertuzumab detectables en las muestras analizadas, sin diferencias entre tratamientos.

No obstante, se identificó una diferencia numérica en el número total de eventos adversos serios (SAE), registrándose 60 SAE en el grupo biosimilar frente a 34 SAE en el grupo referente. La información presentada en el resumen no permite establecer adecuadamente cuántos pacientes estuvieron implicados, la causalidad atribuida a los eventos, su gravedad específica, el desenlace clínico ni el análisis estadístico correspondiente. Por tal motivo, la relevancia clínica de esta diferencia numérica no puede evaluarse de forma completa con la información actualmente allegada.

Analizada la información, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente un análisis ampliado y detallado de los eventos adversos serios observados durante el estudio clínico fase III, incluyendo número de pacientes afectados, incidencia por paciente, causalidad, gravedad, desenlace y análisis estadístico comparativo.

Adicionalmente, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue PSUR/PBRER.

Adicionalmente, la Sala aclara que las indicaciones aprobadas para los medicamentos con principio activo pertuzumab son:

Cáncer de mama precoz:

Pertuzumab está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel en:

- **El tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzada, inflamatoria, o en estadio temprano con alto riesgo de recaída**
- **El tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída.**

Cáncer de mama metastásico:

Está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo quienes no han recibido terapia previa con antiHER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

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

3.2.2.6 SHUGAII® 18mg/3mL (6mg/mL) SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20294972
Radicado : 20241296107
Fecha : 15/11/2024
Interesado : INNOVEX INTERNATIONAL S.A.S.

Composición:

Cada pluma prellenada contiene 18 mg de Liraglutida en 3 mL de solución inyectable

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Liraglutida está indicado en asociación con metformina como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en niños con diabetes mellitus tipo 2 a partir de los 10 años de edad que no han respondido a metformina en monoterapia

Liraglutida está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos en monoterapia o combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SLGT2i) o tiazolidinediona) cuando el tratamiento con metformina no ofrece un control glucémico adecuado.

- Tratamiento combinado con insulina en pacientes que no logran un adecuado control glucémico, con Liraglutida y metformina
- Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia de liraglutida para reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 con allegado mediante radicado 20241296107

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20241296107, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de

obtención de registro sanitario para el medicamento liraglutida (Shugaii®) solución para inyección de 18 mg/3mL, mediante Radicado 20241296107.

Como soporte el interesado allega:

Estudio Clínico de Fase I (Bioequivalencia Farmacocinética), abierto, aleatorizado, cruzado, de dosis única en voluntarios sanos, con el objetivo de demostrar bioequivalencia entre liraglutida de prueba frente a Victoza®. Como resultado de Bioequivalencia: Cmax IC90% 83.08%-116.92%; AUC0-t IC90% 81.37%-114.65%, dentro del rango 80%-125%, demostrando bioequivalencia farmacocinética y perfil de seguridad comparable.

En cuanto a seguridad, se presentaron 6 eventos adversos totales, sin diferencias significativas (P≥0.05) y no surgieron nuevas señales de seguridad.

Estudio clínico de fase III (Comparabilidad y Eficacia Clínica), ensayo aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad frente a Victoza®., Margen de no inferioridad: 0.4% para HbA1c. Todos los límites superiores de IC95% (0.12–0.21) fueron menores a 0.4%. No inferioridad terapéutica confirmada. Variables secundarias: control glucémico, peso, inmunogenicidad, adherencia y calidad de vida. Perfil de seguridad similar al producto de referencia.

En cuanto a la indicación *"*Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia de liraglutida para reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal en adultos con diabetes mellitus tipo 2*". La Sala encuentra que*, en concordancia con lo expresado en el Decreto 677 de 1995, en el artículo de definiciones *"Indicaciones. Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento",* la Sala Especializada de Medicamentos considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de morbimortalidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivoca de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica.

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar en la indicación el posible resultado en cuanto a reducción de riesgo de morbilidad y disminución de la mortalidad cardiovascular y de otras patologías, no limita el uso

del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada.

Por lo anterior, la Sala considera que, con base en la evidencia presentada, liraglutida (Shugaii®) demuestra bioequivalencia farmacocinética, no inferioridad terapéutica, inmunogenicidad y seguridad comparables al medicamento de referencia según el anexo técnico II de la Resolución 1124 de 2016. Por tanto, recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada pluma prellenada contiene 18 mg de Liraglutida en 3 mL de solución inyectable

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- **En asociación con metformina como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en niños con diabetes mellitus tipo 2 a partir de los 10 años de edad que no han respondido a metformina en monoterapia.**

- **Como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos en monoterapia o combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SLGT2i) o tiazolidinediona) cuando el tratamiento con metformina no ofrece un control glucémico adecuado. Tratamiento combinado con insulina en pacientes que no logran un adecuado control glucémico, con liraglutida y metformina.**

- **En pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.**

- **En combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de: mayor o igual a 30 kg/m2 (obesidad), o mayor o igual a 27 kg/m2 a menor a 30 kg/m2 (sobrepeso) en presencia de al menos una**

comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Dosificación y Grupo etario

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Con el fin de mejorar la tolerancia gastrointestinal, la dosis inicial es de 0,6 mg de liraglutida al día. Transcurrida al menos una semana, debe incrementarse la dosis a 1,2 mg. Se espera que algunos pacientes se beneficien de un incremento en la dosis de 1,2 mg a 1,8 mg y, en función de la respuesta clínica, al menos una semana después, es posible aumentar la dosis a 1,8 mg para lograr así una nueva mejora del control glucémico. No se recomiendan dosis diarias superiores a 1,8 mg.

Cuando se añade liraglutida a una sulfonilurea o insulina, se debe considerar la disminución de la dosis de la sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección Precauciones y advertencias). La terapia combinada con una sulfonilurea solo es válida en pacientes adultos.

No es necesario llevar a cabo un autocontrol glucémico con el fin de ajustar la dosis de liraglutida. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con liraglutida y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

En pacientes adultos con obesidad o sobrepeso con al menos una comorbilidad relacionada con el peso:

La dosis inicial es de 0,6 mg una vez al día. La dosis se debe aumentar hasta 3,0 mg una vez al día en incrementos de 0,6 mg en intervalos de al menos una semana para que mejore la tolerancia gastrointestinal (ver tabla 1). Si el paciente no tolera un aumento de la dosis durante dos semanas consecutivas, se debe considerar interrumpir el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3,0 mg.

Tabla 1 Programa de aumento de la dosis

	Dosis	Semanas
	0,6 mg	1
	1,2 mg	1

Aumento de la dosis 4 semanas	**1,8 mg**	**1**
	2,4 mg	**1**
Dosis de mantenimiento	**3,0 mg**	

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis y han transcurrido menos de 12 horas de la hora de administración habitual, el paciente se debe inyectar la dosis lo antes posible. Si quedan menos de 12 horas para la próxima dosis, el paciente no se debe inyectar la dosis olvidada y reanudar el régimen de una vez al día con la siguiente dosis programada. No se debe inyectar una dosis adicional o aumentarla para compensar la dosis olvidada.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Liraglutida no se debe utilizar en combinación con otro agonista del receptor de GLP-1. Cuando se inicia el tratamiento con liraglutida, se debe considerar reducir la dosis de insulina o de secretagogos de la insulina (como sulfonilureas) que se administran de forma concomitante para reducir el riesgo de hipoglucemia. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de insulina o secretagogos de insulina (ver sección Precauciones y advertencias).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años en adelante es limitada, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes (ver sección Precauciones y advertencias).

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). No se recomienda utilizar liraglutida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), incluidos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ver secciones Precauciones y advertencias y Reacciones adversa).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda utilizar liraglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección Precauciones y advertencias).

Población pediátrica
No es necesario un ajuste de dosis en adolescentes y niños a partir de 10 años de edad. No hay datos disponibles en niños menores de 10 años de edad.

<u>Forma de administración</u>

Liraglutida solo se debe administrar por vía subcutánea. No se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Liraglutida se administra una vez al día en cualquier momento, con independencia de las comidas, y se puede inyectar de forma subcutánea en el abdomen, en el muslo o en la parte superior del brazo. Tanto el lugar de inyección como el momento de la administración pueden modificarse sin necesidad de ajustar la dosis. No obstante, es preferible que Liraglutida se inyecte en torno a la misma hora del día, una vez que se haya elegido la hora del día más conveniente. Los puntos de inyección siempre deben rotarse para reducir el riesgo de depósitos amiloides en el punto de inyección (ver sección Reacciones adversas).

Contraindicaciones
Hipersensibilidad a liraglutida o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias
No se debe utilizar liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Liraglutida no es un sustituto de la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulinodependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina (ver sección Dosificación y Grupo etario).

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase IV según la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, el uso de liraglutida no se recomienda en estos pacientes.

La experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética es limitada. No se recomienda el uso de liraglutida en estos pacientes ya que se asocia a reacciones adversas gastrointestinales transitorias, como náuseas, vómitos y diarrea.

<u>Aspiración en asociación con anestesia general o sedación profunda</u>

Se han notificado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron agonistas de receptores GLP-1 sometidos a anestesia general o sedación profunda. Por consiguiente, debe considerarse el aumento del riesgo de contenido gástrico residual debido al retraso en el vaciado gástrico (ver sección Reacciones adversas) antes de realizar los procedimientos con anestesia general o sedación profunda.

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.

Pacientes con insuficiencia cardiaca

No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase IV según la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, el uso de liraglutida no se recomienda en estos pacientes.

Poblaciones especiales

No se ha establecido la seguridad y eficacia de liraglutida para controlar el peso en pacientes:

- **de 75 años de edad en adelante,**
- **tratados con otros productos para controlar el peso,**
- **con obesidad debida a trastornos endocrinos o alimenticios o al tratamiento con medicamentos que pueden provocar aumento de peso,**
- **con insuficiencia renal grave,**
- **con insuficiencia hepática grave.**

No se recomienda el uso en estos pacientes (ver sección Dosificación y Grupo etario).

Como liraglutida no se ha estudiado para controlar el peso en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada, se debe utilizar con precaución en estos pacientes ((ver sección Dosificación y Grupo etario).

La experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética es limitada. No se recomienda el uso de liraglutida en estos pacientes ya que se asocia a reacciones adversas gastrointestinales transitorias, como náuseas, vómitos y diarrea.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con liraglutida, y este no se debe reanudar si se confirma la pancreatitis aguda.

Colelitiasis y colecistitis

En ensayos clínicos sobre control del peso, se ha observado una mayor tasa de colelitiasis y colecistitis en los pacientes tratados con liraglutida que en los pacientes tratados con placebo. El hecho de que la pérdida importante de peso puede aumentar el riesgo de colelitiasis y, por consiguiente de colecistitis, solo explicó parcialmente la mayor tasa con liraglutida. La colelitiasis y la colecistitis pueden requerir hospitalización y colecistectomía. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la colelitiasis y la colecistitis.

Enfermedad tiroidea

En ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con diabetes tipo 2 se han notificado acontecimientos adversos tiroideos tales como bocio, especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente. Por tanto, liraglutida se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea.

Frecuencia cardiaca

En ensayos clínicos se ha observado que liraglutida produce un aumento de la frecuencia cardiaca. La frecuencia cardiaca se debe controlar de forma periódica de acuerdo con la práctica clínica habitual. Se debe informar a los pacientes de los síntomas del aumento de la frecuencia cardiaca (palpitaciones o sensación de aceleración del pulso en reposo). El tratamiento con liraglutida se debe interrumpir en pacientes que experimenten un incremento sostenido clínicamente significativo de la frecuencia cardiaca en reposo.

Deshidratación

Se han notificado signos y síntomas de deshidratación que incluyen insuficiencia renal y fallo renal agudo en pacientes en tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1. Se debe advertir a los pacientes en tratamiento con liraglutida de que existe un riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a los que se les administra liraglutida en combinación con insulina y/o sulfonilurea podrían presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. Es posible disminuir el riesgo de hipoglucemia reduciendo la dosis de

insulina y/o sulfonilurea.

Población pediátrica

Se han notificado episodios clínicamente significativos de hipoglucemia en adolescentes (≥12 años) tratados con liraglutida. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la hipoglucemia y las acciones pertinentes.

Hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus en tratamiento con insulina

No se debe utilizar liraglutida como un sustituto de insulina en pacientes con diabetes mellitus. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulinodependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina (ver sección Dosificación y Grupo etario).

Excipientes

Liraglutida contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

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.

Interacciones

***In vitro*, liraglutida ha demostrado un potencial muy bajo de estar implicada en interacciones farmacocinéticas con otras sustancias activas relacionadas con el citocromo P450 (CYP) y la unión a proteínas plasmáticas.**

El leve retraso en el vaciamiento gástrico asociado a liraglutida puede influir en la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. Los estudios de interacción no han demostrado ningún retraso clínicamente significativo en la absorción y, por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis.

Se han realizado estudios de interacciones con 1,8 mg de liraglutida. El efecto sobre la tasa de vaciamiento gástrico fue equivalente para 1,8 mg y 3,0 mg de liraglutida, ($AUC_{0\text{-}300\ min}$ de paracetamol). Pocos pacientes tratados con liraglutida notificaron al menos un episodio de diarrea grave. La diarrea puede influir en la absorción de medicamentos de administración oral concomitante.

Warfarina y otros derivados de la cumarina

No se han realizado estudios de interacciones. No se puede excluir una interacción clínicamente significativa con principios activos con escasa solubilidad o índice terapéutico estrecho, tales como la warfarina. Al inicio del tratamiento con liraglutida en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina se recomienda un control de la Razón Normalizada Internacional (INR) más frecuente.

Paracetamol (Acetaminofeno)

Liraglutida no modificó la exposición total del paracetamol tras la administración de una dosis única de 1 000 mg. Se produjo una disminución del 31% en la $C_{máx}$ de paracetamol y un retraso en el $t_{máx}$ medio de hasta 15 min. No es necesario un ajuste de dosis en el uso concomitante de paracetamol.

Atorvastatina

Liraglutida no modificó la exposición total de atorvastatina tras la administración de una dosis única de 40 mg de atorvastatina. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis de atorvastatina cuando se administra con liraglutida. Se produjo una disminución del 38% en la $C_{máx}$ de atorvastatina y el $t_{máx}$ medio se retrasó de 1 a 3 horas con liraglutida.

Griseofulvina

Liraglutida no modificó la exposición total de griseofulvina tras la administración de una dosis única de 500 mg de griseofulvina. Se produjo un aumento del 37% en la $C_{máx}$ de griseofulvina y el $t_{máx}$ medio permaneció inalterado. No es necesario un ajuste de dosis de griseofulvina ni de otros componentes de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina

La administración de una única dosis de 1 mg de digoxina con liraglutida produjo una reducción en el AUC de digoxina de un 16%; la $C_{máx}$ disminuyó un 31%. Se produjo un retraso en el $t_{máx}$ medio de la digoxina de 1 a 1,5 horas. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina en base a estos resultados.

Lisinopril

La administración de una única dosis de 20 mg de lisinopril con liraglutida mostró una reducción en el AUC de lisinopril de un 15%; la $C_{máx}$ disminuyó un 27%. Se produjo un retraso en el $t_{máx}$ medio del lisinopril que pasó de 6 a 8 horas con liraglutida. No es necesario un ajuste de dosis de lisinopril en base a estos resultados.

Anticonceptivos orales

Tras la administración de una única dosis de un medicamento anticonceptivo oral, liraglutida disminuyó la $C_{máx}$ de etinilestradiol y levonorgestrel un 12% y un 13%, respectivamente. Se produjo un retraso en el $t_{máx}$ de alrededor de 1,5 horas con liraglutida para ambos compuestos. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición total ni al etinilestradiol ni al levonorgestrel. Se prevé, por lo tanto, que el efecto anticonceptivo permanezca inalterado cuando se administran de forma conjunta con liraglutida.

Insulina

No se han observado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre liraglutida e insulina detemir, cuando se administra una dosis única de insulina detemir 0,5 U/kg con liraglutida 1,8 mg una vez alcanzada la homeostasia en pacientes con diabetes tipo 2.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos que existen sobre la utilización de liraglutida en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo en seres humanos.

No se debe administrar liraglutida durante el embarazo. Se debe interrumpir el tratamiento con liraglutida en caso de que una paciente desee quedarse embarazada o si se produce un embarazo.

Lactancia

Se desconoce si liraglutida se excreta en la leche materna. Estudios realizados en animales han mostrado que la transferencia a la leche de liraglutida y metabolitos de estrecha relación estructural es baja. Estudios preclínicos han mostrado una reducción en el crecimiento neonatal relacionada con el tratamiento en crías de rata en periodo de lactancia. Dada la falta de experiencia, no se debe usar liraglutida durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no han revelado efectos nocivos relacionados con la fertilidad, aparte de una ligera disminución en el número de implantes vivos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de liraglutida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe advertir a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas, en especial cuando se utilice liraglutida en combinación con una sulfonilurea o una insulina.

Reacciones adversas

<u>Resumen del perfil de seguridad</u>
En cinco ensayos clínicos de gran tamaño a largo plazo de fase 3a, más de 2.500 pacientes adultos recibieron tratamiento con liraglutida solo o en combinación con metformina, una sulfonilurea (con o sin metformina) o metformina más rosiglitazona.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron los trastornos gastrointestinales: náuseas y diarrea fueron muy frecuentes, mientras que vómitos, estreñimiento, dolor abdominal y dispepsia fueron frecuentes. Al inicio de la terapia, estas reacciones adversas gastrointestinales pueden aparecer con mayor frecuencia. Estas reacciones suelen disminuir una vez transcurridos algunos días o semanas de tratamiento continuado. También fueron frecuentes cefalea y nasofaringitis. Además, resultó ser frecuente la hipoglucemia, y muy frecuente si se utiliza liraglutida en combinación con una sulfonilurea. La hipoglucemia grave se ha observado principalmente cuando se combina con una sulfonilurea.

Se evaluó la seguridad de liraglutida en 5 ensayos doble ciegos controlados con placebo en los que participaron 5 813 pacientes adultos con obesidad o sobrepeso con al menos una comorbilidad relacionada con el peso. En general, las reacciones gastrointestinales fueron las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento (67,9%) (ver sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

<u>Tabla de reacciones adversas</u>

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas notificadas en ensayos a largo plazo de fase 3a controlados, el ensayo LEADER (un ensayo a largo plazo de resultado cardiovascular) y en notificaciones espontáneas (poscomercialización).

Las frecuencias de todos los acontecimientos se han calculado en base a su incidencia en ensayos clínicos de fase 3a.

Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas en ensayos a largo plazo controlados de fase 3a, el ensayo a largo plazo de resultado cardiovascular (LEADER) y notificaciones espontáneas (poscomercialización)

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Nasofaringitis Bronquitis				
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia Anorexia Disminución del apetito	Deshidratación			
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	Disgeusia			
Trastornos cardiacos		Aumento de la frecuencia cardiaca				

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dispepsia Dolor abdominal superior Estreñimiento Gastritis Flatulencia Distensión abdominal Enfermedad de reflujo gastroesofágico Malestar abdominal Dolor de muelas	Retraso del vaciamiento gástrico	Obstrucción intestinal	Pancreatitis (incluida pancreatitis necrosante)	
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis Colecistitis			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sarpullido	Urticaria Prurito			Amiloidosis cutánea
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal Fallo renal agudo			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Reacciones en el lugar de inyección	Malestar			
Exploraciones complementarias		Aumento de lipasa* Aumento de amilasa*				

*** Solo de los ensayos clínicos controlados de fase 3b y 4 donde se midieron.**

En la Tabla 3 se presentan las reacciones adversas notificadas en adultos con obesidad o sobrepeso con al menos una comorbilidad relacionada con el peso

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en adultos

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia*	Deshidratación		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio**			
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo Disgeusia			
Trastornos cardiacos			Taquicardia		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Diarrea Estreñimiento	Sequedad de boca Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Dolor abdominal superior Flatulencia Eructos Distensión abdominal	Pancreatitis*** Retraso del vaciamiento gástrico******		Obstrucción intestinal†
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis****	Colecistitis***		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema	Urticaria		Amiloidosis cutánea
Trastornos renales y urinarios				Fallo renal agudo Insuficiencia renal	

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de inyección Astenia Fatiga	Malestar		
Exploraciones complementarias		Lipasa elevada Amilasa elevada			

***Se notificaron casos de hipoglucemia (según los síntomas indicados por los pacientes y no confirmados mediante mediciones de glucosa en sangre) en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con liraglutida en combinación con dieta y ejercicio. Para obtener más información, ver la sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas".**

****El insomnio se produjo principalmente durante los 3 primeros meses de tratamiento.**

*****Ver sección Precauciones y advertencias.**

******A partir de ensayos clínicos controlados de fase 2, 3a y 3b.**

†RAM de fuentes poscomercialización

<u>Descripción de las reacciones adversas seleccionadas</u>

En un ensayo clínico con liraglutida en monoterapia, la frecuencia de hipoglucemia notificada con liraglutida resultó inferior a la frecuencia notificada por los pacientes tratados con un comparador activo (glimepirida). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, infecciones e infestaciones.

Hipoglucemia

La mayoría de los episodios confirmados de hipoglucemia en los ensayos clínicos fueron leves. No se observaron episodios de hipoglucemia grave en el ensayo con liraglutida en monoterapia. Se puede producir con poca frecuencia hipoglucemia grave y se ha observado principalmente cuando liraglutida se combina con una sulfonilurea (0,02 casos/paciente año). Se observaron muy pocos episodios (0,001 casos/paciente año) al administrar liraglutida en combinación con antidiabéticos orales distintos de las sulfonilureas. El riesgo de hipoglucemia es bajo con el uso combinado de insulina basal y liraglutida (1,0 acontecimientos por paciente/año). En el estudio LEADER, se notificaron episodios de hipoglucemia grave con una tasa menor con liraglutida frente a grupo (1,0 frente a 1,5 eventos por 100 paciente-años; cociente de tasas estimado de 0,69 [0,51 a 0,93]). Para los pacientes tratados con

insulina premezclada al inicio y al menos durante las 26 semanas posteriores, la tasa de hipoglucemia grave para liraglutida y placebo fue de 2,2 eventos por 100 paciente-años.

Hipoglucemia en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2
En ensayos clínicos realizados en pacientes con obesidad o sobrepeso sin diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con Saxenda en combinación con dieta y ejercicio, no se notificaron episodios hipoglucémicos graves (que requiriesen la asistencia de terceras personas). El 1,6% de los pacientes tratados con Saxenda y el 1,1% de los pacientes tratados con placebo notificaron que presentaron síntomas de episodios hipoglucémicos; sin embargo, estos episodios no se confirmaron mediante mediciones de glucosa en sangre. La mayoría de los episodios fueron leves.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
En un ensayo clínico realizado en pacientes con obesidad o sobrepeso con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con Saxenda en combinación con dieta y ejercicio, se notificó hipoglucemia grave (que requirió la asistencia de terceras personas) en el 0,7% de los pacientes tratados con Saxenda y solo en pacientes tratados de forma concomitante con sulfonilurea. Además, se documentaron casos de hipoglucemia sintomática en el 43,6% de los pacientes tratados con Saxenda y en el 27,3% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que no se trataron con sulfonilurea de forma concomitante, se documentaron episodios de hipoglucemia sintomática (definidos como glucosa en plasma ≤ 3,9 mmol/l acompañados de síntomas) en el 15,7% de los pacientes tratados con Saxenda y el 7,6% de los pacientes tratados con placebo.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina
En un ensayo clínico realizado en pacientes con obesidad o sobrepeso con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina y liraglutida 3,0 mg/día en combinación con dieta y ejercicio y hasta 2 ADOs (Antidiabéticos Orales), se notificó hipoglucemia grave (que requirió la asistencia de terceras personas) en el 1,5% de los pacientes tratados con liraglutida 3,0 mg/día. En este ensayo, se documentaron episodios de hipoglucemia sintomática (definidos como glucosa en plasma ≤ 3,9 mmol/l acompañados de síntomas) en el 47,2% de los pacientes tratados con liraglutida 3,0 mg/día y en el 51,8% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes en tratamiento concomitante con sulfonilureas, se documentaron episodios de hipoglucemia sintomática en el 60,9% de los pacientes tratados con liraglutida 3,0 mg/día y en el 60,0% de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones adversas gastrointestinales

Al combinar liraglutida con metformina, el 20,7% de los pacientes notificó al menos un episodio de náuseas y el 12,6% de los pacientes notificó al menos un episodio de diarrea. Al combinar liraglutida con una sulfonilurea, el 9,1% de los pacientes notificó al menos un episodio de náuseas y el 7,9% de los pacientes notificó al menos un episodio de diarrea. La mayor parte de los episodios fueron de leves a moderados y se produjeron de una forma dependiente de la dosis. Con el tratamiento continuado, la frecuencia y la gravedad disminuyeron en la mayoría de los pacientes que sufrieron náuseas en un primer momento.

Los pacientes de 65 años de edad en adelante pueden experimentar más efectos gastrointestinales al ser tratados con liraglutida.

Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina 60-90 ml/min y 30–59 ml/min respectivamente) pueden experimentar más efectos gastrointestinales al ser tratados con liraglutida.

Colelitiasis y colecistitis

Se han notificado pocos casos de colelitiasis (0,4%) y colecistitis (0,1%) durante los ensayos clínicos a largo plazo controlados de fase 3a con liraglutida. En el estudio LEADER, la frecuencia de colelitiasis y colecistitis fue de 1,5% y 1,1% para liraglutida y de 1,1% y 0,7% para placebo respectivamente

Amiloidosis cutánea

Puede producirse amiloidosis cutánea en el punto de inyección (ver sección Dosificación y Grupo etario).

Fallo renal agudo

En pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1 se han notificado casos de fallo renal agudo. La mayoría de los casos notificados se produjeron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos o diarrea con la consiguiente disminución del volumen (ver sección Precauciones y advertencias).

Interrupción del tratamiento

En los ensayos controlados a largo plazo (26 semanas o más) la incidencia de interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas fue del 7,8% en pacientes tratados con liraglutida y del 3,4% en pacientes tratados con el comparador. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento en pacientes tratados con liraglutida fueron náuseas

(2,8% de los pacientes) y vómitos (1,5%).

Reacciones en el lugar de inyección
Se han notificado reacciones en el lugar de inyección en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron liraglutida en ensayos controlados a largo plazo (26 semanas o más). Estas reacciones, por lo general, han sido leves.

Pancreatitis
Durante los ensayos clínicos a largo plazo controlados de fase 3 con liraglutida, se han notificado pocos casos de pancreatitis aguda (<0,2%). También se han notificado casos de pancreatitis desde su comercialización. En el ensayo LEADER, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue de 0,4% para liraglutida y 0,5% para placebo respectivamente (ver sección Precauciones y advertencias).

Reacciones alérgicas
Durante la comercialización de liraglutida, se han notificado reacciones alérgicas que incluyen urticaria, sarpullido y prurito.
Durante la comercialización de liraglutida, se han notificado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales tales como hipotensión, palpitaciones, disnea y edema. Se han notificado pocos casos de angioedema (0,05%) durante todos los ensayos clínicos a largo plazo con liraglutida.

Taquicardia
En ensayos clínicos se notificó taquicardia en el 0,6% de los pacientes tratados con Saxenda y en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los episodios fueron leves o moderados. Se trató de episodios aislados que en su mayoría se resolvieron durante el tratamiento continuado con Saxenda.

Población pediátrica
En general, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en adolescentes y niños a partir de 10 años de edad fueron comparables a las observadas en la población adulta. La tasa de episodios de hipoglucemia confirmada fue mayor con liraglutida (0,58 casos/paciente año) en comparación con placebo (0,29 casos/paciente año). La tasa fue mayor con liraglutida (1,82 casos/paciente año) en comparación con placebo (0,91 casos/paciente año) en pacientes tratados con insulina antes de confirmar el episodio de hipoglucemia. No ocurrieron episodios de hipoglucemias graves en el grupo de tratamiento con liraglutida.

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
Durante los ensayos clínicos y la comercialización, se han notificado casos de sobredosis de hasta 40 veces (72 mg) la dosis de mantenimiento recomendada. Los eventos notificados incluyeron náuseas, vómitos, diarrea intensos e hipoglucemia grave.

En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento de soporte adecuado en función de los síntomas y signos clínicos del paciente. El paciente debe de observar signos clínicos de deshidratación y se deben monitorizar los niveles de glucosa en sangre.
Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, se recomienda aprobar el inserto versión 1 con allegado mediante Radicado 20241296107.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 2, se solicita al interesado:

1. Presentar un PGR que aplique para el producto Mirevia
2. Realizar una propuesta de farmacovigilancia adicional de acuerdo con establecido en el decreto 1782 de 2014, la Resolución 213 de 2022 y la Resolución 2024015321 de 2024

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

3.2.2.7 LIRAGLUTIDA 18mg/3mL (6mg/mL) SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20295569
Radicado : 20241303478
Fecha : 22/11/2024
Interesado : INNOVEX INTERNATIONAL S.A.S.

Composición:

Cada pluma prellenada contiene 18 mg en 3 mL de solución inyectable

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de:
≥30 kg/m2 o superior (obesidad), o
≥27 kg/m2 a <30 kg/m2 (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 con allegado mediante radicado 20241303478

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario para el medicamento liraglutida solución para inyección de 18 mg/3mL, mediante Radicado 20241303478.

Como soporte el interesado allega:

Estudio Clínico de Fase I (Bioequivalencia Farmacocinética), abierto, aleatorizado, cruzado, de dosis única en voluntarios sanos, con el objetivo de demostrar bioequivalencia entre liraglutida de prueba frente a Victoza®. Como resultado de Bioequivalencia: Cmax IC90% 83.08%-116.92%; AUC0-t IC90% 81.37%-114.65%, dentro del rango 80%-125%, demostrando bioequivalencia farmacocinética y perfil de seguridad comparable.
En cuanto a seguridad, se presentaron 6 eventos adversos totales, sin diferencias significativas (P≥0.05) y no surgieron nuevas señales de seguridad.

Estudio clínico de fase III (Comparabilidad y Eficacia Clínica), ensayo aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad frente a Victoza®., Margen de no inferioridad: 0.4%

para HbA1c. Todos los límites superiores de IC95% (0.12–0.21) fueron menores a 0.4%. No inferioridad terapéutica confirmada. Variables secundarias: control glucémico, peso, inmunogenicidad, adherencia y calidad de vida. Perfil de seguridad similar al producto de referencia.

Por lo anterior, la Sala considera que, con base en la evidencia presentada, liraglutida demuestra bioequivalencia farmacocinética, no inferioridad terapéutica, inmunogenicidad y seguridad comparables al medicamento de referencia según el anexo técnico II de la Resolución 1124 de 2016. Por tanto, recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada pluma prellenada contiene 18 mg en 3 mL de solución inyectable

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de:
≥30 kg/m2 o superior (obesidad), o
≥27 kg/m2 a <30 kg/m2 (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la liraglutida o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

Liraglutida no debe utilizarse como substituto de la insulina.

Existe limitada experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase I-II de la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, Liraglutida debe ser utilizado con precaución. No se cuenta con experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase III-IV NYHA, y, por lo tanto, Liraglutida no se recomienda en estos pacientes.

La seguridad y eficacia de Liraglutida no han sido establecidas en pacientes:
- **tratados con otros productos para el manejo del peso,**
- **con obesidad secundaria a trastornos endocrinológicos o de la alimentación o al tratamiento con medicamentos que puedan causar aumento de peso.**

- **con insuficiencia renal severa.**
- **con insuficiencia hepática severa.**

No se recomienda su uso en estos pacientes

Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. No se recomienda el uso de Liraglutida en estos pacientes ya que está asociado con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluyendo náusea, vómito y diarrea.

Pancreatitis:
El uso de agonistas del receptor de GLP-1 ha sido asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con liraglutida. Se debe informar a los pacientes las características de los síntomas de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis se debe interrumpir Liraglutida; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Liraglutida. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Colelitiasis y colecistitis:
En estudios clínicos, se observó una mayor tasa de colelitiasis y colecistitis en pacientes tratados con Liraglutida que en los pacientes en placebo. El hecho la pérdida importante de peso puede aumentar el riesgo de colelitiasis y por lo tanto, la colelitiasis explica parcialmente la tasa superior con Liraglutida. La colelitiasis y la colecistitis pueden inducir hospitalización y colecistectomía. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de colelitiasis y colecistitis.

Enfermedad tiroidea:
En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes diabetes tipo 2, se han reportado eventos adversos tiroideos, que incluyen aumento de calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por lo tanto, Liraglutida debe ser utilizado con precaución en los pacientes con enfermedad tiroidea.

Ritmo cardíaco:
Se observó un aumento en el ritmo cardíaco en los estudios clínicos. La significancia clínica del aumento en el ritmo cardíaco con Liraglutida es incierta, especialmente en los pacientes con enfermedad cardíaca y cerebrovascular, como resultado de la limitada experiencia clínica en estos pacientes. Se debe monitorear el ritmo cardíaco a intervalos regulares consistente con las prácticas clínicas habituales. Se debe informar a los pacientes de los síntomas de aumento en el ritmo cardíaco (palpitaciones o sensación de latidos acelerados cuando se está en reposo). En los pacientes que experimentan un aumento sostenido clínicamente relevante en el ritmos cardíaco en reposo, se debe suspender el tratamiento con Liraglutida.

Deshidratación:
Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes tratados con Liraglutida deben ser advertidos del riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la pérdida de los líquidos.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesos, con diabetes mellitus tipo 2:
Los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben Liraglutida en combinación con una sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede reducir el riesgo de hipoglucemia mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. La adición de Liraglutida en pacientes tratados con insulina no ha sido evaluada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En general, las reacciones gastrointestinales fueron las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Liraglutida

Descripción de las reacciones adversas esperadas:

Hipoglucemia en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2:
En estudios clínicos en pacientes con sobrepeso u obesidad sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Liraglutida en combinación con dieta y ejercicio no se reportaron eventos de hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero). Se reportaron síntomas hipoglucémicos por 1.6 % de los pacientes tratados con Liraglutida y 1.1% de los pacientes tratados con placebo; sin embargo, estos eventos no fueron confirmados por mediciones de glucosa en sangre. La mayoría de los eventos fueron leves.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2:
En un estudio clínico en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes mellitus tipo 2 tratados con Liraglutida en combinación con dieta y ejercicio, se reportó hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero) en el 0.7% de los pacientes tratados con Liraglutida y solo en pacientes con tratamiento concomitante con sulfonilurea. También en estos pacientes se reportó hipoglucemia sintomática documentada (definida como glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/L acompañada de síntomas) por 43.6% de los pacientes tratados con Liraglutida y 27.3% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que no tenían tratamiento concomitante con sulfonilurea, 15.7% de los pacientes tratados con Liraglutida y 7.6% de los pacientes tratados con placebo reportaron eventos hipoglucémicos sintomáticos documentados.

Reacciones gastrointestinales adversas:
La mayoría de los episodios de eventos gastrointestinales fueron leves a moderadas, pasajeros y la mayoría no llevó a la suspensión de la terapia. Las reacciones ocurrieron normalmente durante las primeras semanas de tratamiento y disminuyeron a los pocos días o semanas de tratamiento continuo.

Los pacientes ≥65 años de edad pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Liraglutida.

Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina >30 mL/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Liraglutida.

Reacciones alérgicas:
Se han reportado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas tales como hipotensión, palpitaciones, disnea, o edema, con el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente fatales.

Reacciones en el sitio de inyección:
Se han reportado reacciones en el sitio de inyección en pacientes tratados con Liraglutida. Estas reacciones fueron normalmente leves y pasajeras y la mayoría desapareció durante el tratamiento continuo.

Taquicardia:
En los estudios clínicos se reportó taquicardia en 0.6% de los pacientes tratados con Liraglutida y en 0.1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados. Los eventos fueron aislados y la mayoría se resolvió durante el tratamiento continuo con Liraglutida

Interacciones:

Evaluación in vitro de la interacción medicamentosa:
Liraglutida ha demostrado un potencial muy bajo de estar implicad en interacciones medicamentosas farmacocinéticas relacionadas el citocromo P450 (CYP) y unión a la proteína plasmática.

Evaluación in vivo de la interacción medicamentosa:
El leve retraso en el vaciado gástrico con liraglutida puede influir en la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. Los estudios de interacción no mostraron ninguna demora en la absorción clínicamente relevante, y por lo tanto no es necesario ajustar la dosis.

Los estudios de interacciones medicamentosas se han realizado con liraglutida 1.8 mg. El efecto sobre la tasa de vaciamiento gástrico fue equivalente para liraglutida

1.8 mg y 3 mg, (paracetamol ABC0-300 min). Pocos pacientes tratados con liraglutida reportaron al menos un episodio de diarrea severa. La diarrea puede afectar la absorción de los productos medicinales orales concomitantes.

<u>Warfarina y otros derivados de la cumarina:</u>
No se han realizado estudios de interacción. No se puede excluir una interacción clínicamente relevante con sustancias activas de baja solubilidad o índice terapéutico estrecho tal como la warfarina. Al inicio del tratamiento con Liraglutida en pacientes en warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un monitoreo más frecuente del INR (Índice Internacional Normalizado).

<u>Paracetamol (Acetaminofén):</u>
Liraglutida no cambió la exposición general de paracetamol después de una dosis individual de 1000 mg. Paracetamol Cmáx. disminuyó un 31% y tmáx. promedio se retrasó hasta 15 min. No se necesita ajuste de la dosis para el uso concomitante de paracetamol.

<u>Atorvastatina:</u>
Liraglutida no cambió la exposición general de atorvastatina después de la administración de una dosis individual de atorvastatina de 40 mg. Por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis de atorvastatina cuando se administra con liraglutida. Cmáx. de atorvastatina disminuyó un 38% y el tmáx. Promedio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida.

<u>Griseofulvina:</u>
Liraglutida no cambió la exposición general de griseofulvina después de la administración de una dosis individual de griseofulvina 500 mg. Cmáx de griseofulvina aumentó un 37% mientras que el tmáx. No cambió. No se requieren ajustes a la dosis de griseofulvina y otros compuestos de baja solubilidad y alta permeabilidad.

<u>Digoxina:</u>
La administración de una dosis individual de digoxina 1 mg con liraglutida resultó en una reducción en el ABC de digoxina de 16%; Cmáx disminuyó un 31%. El tmax promedio de digoxina disminuyó de 1 h a 1.5 h. Basados en estos resultados no se requiere ajuste de la dosis de digoxina.

<u>Lisinopril:</u>
La administración de una dosis individual de lisinopril 20 mg con liraglutida resultó en una reducción en el ABC de lisinopril de 15%; Cmáx disminuyó un 27%. El tmáx promedio de lisinopril se retrasó as de 6 h a 8 h con liraglutida. Basados en estos resultados no se requiere ajuste de la dosis de lisinopril.

Dosificación y Grupo etario:

La dosis inicial es de 0.6 mg una vez al día. Se debe aumentar la dosis a 3.0 mg una vez al día en incrementos de 0.6 mg con intervalos de al menos una semana para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

	Dosis	Semanas
Aumento de la dosis 4 semanas	0.6 mg	1
	1.2 mg	1
	1.8 mg	1
	2.4 mg	1
Dosis de mantenimiento	3.0 mg	

Si el escalamiento al siguiente paso de la dosis no es tolerado durante dos semanas consecutivas, considere suspender el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3.0 mg.

Se debe suspender el tratamiento con Liraglutida después de 12 semanas a la dosis de 3.0 mg/día si el paciente no ha perdido al menos 5% del peso corporal inicial.

Se debe reevaluar anualmente la necesidad de continuar con el tratamiento. Pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

No se debe utilizar Liraglutida en combinación con otro agonista del receptor de GLP-1.

Al iniciar Liraglutida, considere reducir la dosis de insulina o secretagogos de insulina administrados de manera concomitante (como las sulfonilureas) para reducir el riesgo de hipoglucemia

Poblaciones especiales:
Pacientes adultos mayores (≥ 65años de edad):

No se requiere un ajuste de la dosis basado en la edad. Debido a la limitada experiencia en los pacientes ≥75 años de edad, Liraglutida debe ser utilizado con precaución en estos pacientes

Pacientes con insuficiencia renal:
No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥30mL/min). Existe limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <30mL/min). Actualmente Liraglutida no está recomendado para su uso en pacientes con

insuficiencia renal severa incluyendo a los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal

Pacientes con insuficiencia hepática:
No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Liraglutida no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa, y debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada

Población pediátrica:
Liraglutida no está recomendado para su uso en niños menores de 18 años de edad debido a la falta de datos.
<u>Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones</u>
Liraglutida no debe utilizarse si no tiene una apariencia transparente e incolora o casi incolora. Liraglutida no debe usarse si ha sido congelada.

La Liraglutida se puede administrar con agujas de hasta 8 mm de longitud y tan finas como 32G (0,25/0,23 mm). La pluma está diseñada para usarse con agujas de inyección desechables.

Las agujas no están incluidas.

Se debe advertir al paciente que deseche la aguja de inyección de acuerdo con los requisitos locales después de cada inyección y que guarde la pluma sin la aguja de inyección adjunta. Esto previene la contaminación, la infección y las fugas. También garantiza que la dosificación sea precisa.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con lps requisitos locales

<u>Método de administración</u>
Liraglutida no debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Liraglutida se administra una vez al día en cualquier momento, independientemente de las comidas, y puede inyectarse por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. El lugar y el momento de la inyección se pueden cambiar sin ajuste de dosis. Sin embargo, es preferible que Liraglutida se inyecte aproximadamente a la misma hora del día, cuando se haya elegido el momento más conveniente del día.

Almacenar a temperatura entre 2ºC - 8ºC a en su empaque y envase original protegido de la luz. No congelar. Después de la primera utilización puede conservar la pluma durante un mes, almacenado en un refrigerador entre 2 °C y 8 °C. No congelar.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, se recomienda aprobar el inserto versión 1 con allegado mediante Radicado 20241303478.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 2 para el producto Liraglutida 18 mg/3ml (6 mg/ml, se solicita al interesado:

1. Realizar una propuesta de farmacovigilancia adicional de acuerdo con establecido en el decreto 1782 de 2014, la Resolución 213 de 2022 y la Resolución 2024015321 de 2024.

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

3.3 OTRAS FARMACOLÓGICAS

3.3.2 Medicamentos de biológicos

3.3.2.3 Nueva concentración

3.3.2.3.1 TREMFYA® GUSELKUMAB 10 mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20295395
Radicado : 20241301561
Fecha : 21/11/2024
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición: Cada vial contiene 200 mg/ 20 mL (10 mg/mL) de guselkumab.

Forma farmacéutica: solución inyectable para infusión.

Indicaciones:

- Tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerativa activa de moderada a grave.
- Tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS 12 de Agosto de 2024 allegado mediante radicado 20241301561.
- Información para Prescribir versión CCDS 12 de Agosto de 2024 allegado mediante radicado 20241301561.

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicado 20241301561, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva concentración para Guselkumab (Tremfya®) Cada vial contiene 200 mg/ 20 mL (10 mg/mL) solución inyectable para infusión; asimismo, aprobación de inserto versión CCDS 12 de Agosto de 2024 y la información para prescribir versión CCDS 12 de Agosto de 2024, allegado mediante Radicado 20241301561.

La Sala encuentra que la nueva concentración solicitada es para indicaciones que se encuentran en estudios bajo Radicado 20241298343 al cual se le realizaron requerimientos en el Acta No. 05 de 2026 SEMPB Primera parte Numeral 3.4.2.15, por tanto, la respuesta a la solicitud de nueva concentración sólo podrá ser conceptuada una vez se de respuesta de fondo al Radicado anteriormente mencionado.

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

3.3.2.3.2 FEIBA 100U/mL

Expediente : 20297634
Radicado : 20241330099
Fecha : 19/12/2024
Interesado : TAKEDA COLOMBIA S.A.S.

Composición: 1 ml contiene 100 U* de complejo coagulante antiinhibidor.

FEIBA contiene los factores II, IX y X, principalmente no activados, así como el factor VII activado. El antígeno del factor VIII coagulante (FVIII C:Ag) está presente en la concentración máxima de 0,1 U/1 U de FEIBA. El producto está libre o contiene solo trazas del sistema calicreína-cinina.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia A con inhibidor.
- Tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia B con inhibidor, si no se dispone de ningún otro tratamiento específico.
- Tratamiento de hemorragias en pacientes no hemofílicos con inhibidor adquirido del factor VIII.
- Profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A con inhibidor que han sufrido una hemorragia relevante o que tienen un riesgo alto de sufrir una hemorragia relevante.

FEIBA se puede utilizar en todos los grupos de edad.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS v3 allegado mediante radicado 20241330099.
- Información para Prescribir versión CCDS v3 allegado mediante radicado 20241330099.
- Plan de manejo de riesgos versión 13 allegado mediante radicado 20241330099.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241330099 se solicita evaluación de nueva concentración, para el Producto FEIBA® 100 U* de complejo coagulante antiinhibidor. contiene los factores II, IX y X, principalmente no activados, así como el factor VII activado. El antígeno del factor VIII coagulante (FVIII C:Ag) está presente en la concentración máxima de 0,1 U/1 U de FEIBA. El producto está libre o contiene solo trazas del sistema calicreína-cinina. Asimismo, solicita aprobación de inserto versión CCDS v3 y la información para prescribir versión CCDS v3 allegado mediante radicado 20241330099 y plan de manejo de riesgos versión 13 allegado mediante radicado 20241330099.

El estudio FEIBA STAR, identificado como 091501 (NCT02764489), fue un ensayo prospectivo, abierto y multicéntrico de fase 3b/4, estructurado en dos partes secuenciales. Su objetivo central fue evaluar la tolerabilidad y seguridad de la formulación de FEIBA reconstituida en un volumen 50% menor al habitual lo que genera una concentración de 100 U/mL en lugar de la concentración estándar de 50 U/mL administrada tanto a la tasa de infusión estándar aprobada como a tasas más rápidas que las contempladas en la ficha técnica vigente. La justificación clínica del estudio partió de una realidad documentada en la práctica clínica real: datos del estudio observacional FEIBA PASS mostraron que la tasa de infusión media utilizada por los clínicos en la práctica rutinaria era de 3.7 U/kg/min, con un rango de hasta 23.5 U/kg/min, es decir, muy por encima de la tasa de 2 U/kg/min aprobada en ficha técnica, sin que el análisis de seguridad retrospectivo identificara eventos adversos asociados a estas tasas más altas. Esta evidencia generó la hipótesis de que la administración en menor volumen y a tasas más rápidas podría ser factible sin comprometer la seguridad, con el beneficio potencial de reducir la carga logística del tratamiento para el paciente y el equipo de atención.

El estudio enroló un total de 45 pacientes de los cuales 33 pacientes fueron tratados, de los cuales 28 completaron el estudio. Los participantes eran adultos entre 18 y 65 años con hemofilia A o B de cualquier severidad con historia documentada de inhibidores de al menos 3 meses de duración, definidos por un título ≥0,6 unidades Bethesda, que requerían el uso de agentes bypass previo al ingreso al estudio. Fueron excluidos los pacientes con enfermedad hepática avanzada, antecedentes de eventos tromboembólicos, recuento plaquetario inferior a 100.000/µL, evidencia de coagulación intravascular diseminada, y pacientes en tratamiento con emicizumab, dado el riesgo trombótico documentado con la combinación de emicizumab y FEIBA a dosis estándar.

La Parte 1 del estudio utilizó un diseño cruzado de dos vías con aleatorización 1:1. En la Secuencia A, los pacientes recibieron primero tres infusiones de FEIBA 85 ± 15 U/kg reconstituido en volumen estándar a la tasa de infusión estándar de 2 U/kg/min, y luego cruzaron a recibir tres infusiones del mismo esquema de dosis pero con FEIBA reconstituido en volumen 50% reducido (concentración 100 U/mL) a la misma tasa de 2 U/kg/min. La Secuencia B siguió el orden inverso. Todas las infusiones de la Parte 1 se administraron a intervalos de 48 horas para permitir la monitorización de seguridad y tolerabilidad entre dosis. El objetivo de esta primera parte fue establecer que la formulación al 50% de volumen (100 U/mL) era bioequivalente en exposición farmacocinética a la formulación estándar y comparable en tolerabilidad, antes de proceder a las tasas de infusión más rápidas.

La Parte 2, a la que procedieron todos los pacientes evaluables que completaron al menos 4 de las 6 infusiones planificadas en la Parte 1, evaluó la administración de FEIBA en volumen 50% reducido a tasas progresivamente más rápidas: tres infusiones secuenciales a 4 U/kg/min seguidas de tres infusiones a 10 U/kg/min,

todas a intervalos de 48 horas, con un Comité de Monitorización de Datos (DMC) que revisó los datos de seguridad intermedios antes de autorizar el escalamiento a la tasa más alta de 10 U/kg/min. Esta estructura de revisión intermedia por un comité independiente fue un elemento de salvaguarda metodológica relevante, dado que la tasa de 10 U/kg/min representa cinco veces la tasa aprobada en la ficha técnica vigente en el momento del estudio.
Los *endpoints* primarios del estudio fueron la incidencia de eventos adversos de cualquier tipo, reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, reacciones en el sitio o relacionadas con la infusión, y eventos tromboembólicos.

Los resultados del estudio demostraron que tanto la formulación en volumen 50% reducido a la concentración de 100 U/mL como las tasas de infusión más rápidas de 4 y 10 U/kg/min fueron bien toleradas. Las tasas de eventos adversos relevantes, incluyendo reacciones de hipersensibilidad, reacciones relacionadas con la infusión y eventos tromboembólico, fueron comparables entre los distintos brazos evaluados: volumen regular frente a volumen reducido en la Parte 1, y entre la tasa estándar de 2 U/kg/min y las tasas más rápidas de 4 y 10 U/kg/min en la Parte 2. El perfil de seguridad de la formulación al 50% de volumen reducido administrada a tasas más rápidas fue similar al del régimen aprobado, sin que se identificaran señales de seguridad nuevas ni incremento en la frecuencia de eventos tromboembólicos con las tasas más altas de infusión.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia como solicita el interesado, con la siguiente información:

Composición: 1 ml contiene 100 U* de complejo coagulante antiinhibidor.

FEIBA contiene los factores II, IX y X, principalmente no activados, así como el factor VII activado. El antígeno del factor VIII coagulante (FVIII C:Ag) está presente en la concentración máxima de 0,1 U/1 U de FEIBA. El producto está libre o contiene solo trazas del sistema calicreína-cinina.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- **Tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia A con inhibidor.**
- **Tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia B con inhibidor, si no se dispone de ningún otro tratamiento específico.**
- **Tratamiento de hemorragias en pacientes no hemofílicos con inhibidor adquirido del factor VIII.**
- **Profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A con inhibidor que han sufrido una hemorragia relevante o que tienen un riesgo alto de sufrir una hemorragia relevante.**

FEIBA se puede utilizar en todos los grupos de edad.

Contraindicaciones
En las situaciones siguientes, FEIBA no se debe utilizar si se dispone de alternativas terapéuticas:
• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
• Coagulación intravascular diseminada (CID).
• Trombosis aguda o embolia (incluyendo infarto de miocardio).

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.

ADVERTENCIAS
Reacciones de hipersensibilidad
FEIBA puede producir la aparición de reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgicas que pueden incluir, urticaria, angioedema, alteraciones gastrointestinales, broncoespasmo e hipotensión; estas reacciones pueden ser intensas y pueden ser sistémicas (p. ej., anafilaxia con urticaria y angioedema, broncoespasmo y shock circulatorio). También pueden aparecer otras reacciones relacionadas con la perfusión, como escalofríos, pirexia e hipertensión.

Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad, por ejemplo, eritema, erupción cutánea, urticaria generalizada, prurito, dificultad para respirar/disnea, opresión en el pecho, malestar general, mareo y caída de la presión arterial que puede provocar shock alérgico.

La administración de FEIBA se debe interrumpir al primer signo o síntoma de reacción a la perfusión o de hipersensibilidad, y se deben iniciar las medidas terapéuticas apropiadas.

Cuando se considere una reexposición a FEIBA en pacientes con sospecha de hipersensibilidad al producto o a alguno de sus componentes, se debe valorar cuidadosamente el beneficio esperado frente al riesgo de la reexposición, teniendo en cuenta el tipo de hipersensibilidad del paciente, conocida o sospechada (alérgica o no alérgica), incluyendo remedios potenciales y/o terapia preventiva o medicamentos alternativos.

Eventos trombóticos y tromboembólicos
Durante el tratamiento con FEIBA han ocurrido eventos trombóticos y tromboembólicos, incluyendo Coagulación Intravascular Diseminada (CID), trombosis venosa, embolia pulmonar, infarto de miocardio e ictus.

Algunos de estos eventos aparecieron con dosis superiores a 200 U/kg/día o en pacientes con otros factores de riesgo (incluyendo CID, enfermedad ateroesclerótica avanzada, lesión por aplastamiento o septicemia) para los eventos tromboembólicos. El tratamiento concomitante con factor VIIa recombinante puede aumentar el riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos. Con dosis altas de FEIBA podría aumentar el riesgo de eventos trombóticos y tromboembólicos. La posible presencia de esos factores de riesgo siempre debe tenerse en cuenta en pacientes con hemofilia congénita y adquirida.

FEIBA debe utilizarse con especial precaución y sólo si no hay otras opciones terapéuticas, en pacientes con un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos. Incluyen, entre otros, pacientes con antecedentes de cardiopatía coronaria, alteración hepática, CID, trombosis arterial o venosa, inmovilización postoperatoria, pacientes de edad avanzada y recién nacidos.

No se ha notificado microangiopatía trombótica (MAT) en los ensayos clínicos de FEIBA.
Se han notificado casos de MATs en un ensayo clínico de emicizumab donde los sujetos recibieron FEIBA como parte del régimen de tratamiento de los sangrados intercurrentes (ver evaluación clínica en el Informe Público Europeo de Evaluación (European Public Assessment Report (EPAR) de emicizumab: ver también Oldenburg y col. Emicizumab prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017:377:809- 818). La eficacia y seguridad de FEIBA para el tratamiento de sangrados intercurrentes en pacientes que reciben emicizumab no se ha establecido. Por tanto, se requiere realizar una evaluación del beneficio/riesgo de la administración de FEIBA a pacientes expuestos a emicizumab y los pacientes deben ser monitorizados estrechamente por sus médicos.

Si se observan signos o síntomas de eventos tromboembólicos, la perfusión se debe interrumpir inmediatamente y se deben adoptar las medidas de diagnóstico y terapéuticas necesarias.

No debe sobrepasarse una dosis única de 100 U/kg, ni dosis diarias de 200 U/kg a menos que la gravedad de la hemorragia justifique y requiera el uso de dosis elevadas.
Cuando se utiliza para parar una hemorragia, el producto se debe administrar únicamente el tiempo que sea absolutamente necesario para conseguir el efecto terapéutico deseado.

Monitorización de la terapia
No deben sobrepasarse dosis individuales de 100 U/kg ni dosis diarias de 200 U/kg. Los pacientes que reciben más de 100 U/kg deben ser monitorizados para el desarrollo de CID y/o isquemia coronaria aguda y para síntomas de eventos

trombóticos o tromboembólicos. Para detener una hemorragia deben administrarse dosis altas de FEIBA sólo durante el tiempo que sea estrictamente necesario.

Si se producen cambios clínicamente significativos en la tensión arterial o en la frecuencia del pulso, dificultad respiratoria, tos o dolor en el pecho, se debe interrumpir la perfusión inmediatamente y se deben adoptar las medidas de diagnóstico y terapéuticas necesarias. Los parámetros analíticos característicos de CID son un descenso del fibrinógeno, descenso del recuento de trombocitos y/o presencia de productos de degradación de la fibrina o del fibrinógeno (PDF). Otros parámetros para el desarrollo de CID son una clara prolongación del tiempo de trombina, del tiempo de protrombina o del tiempo de tromboplastina parcial activada TTPa. En pacientes con hemofilia con inhibidor o con inhibidores adquiridos de los factores VIII, IX y/o XI, el TTPa se encuentra prolongado a causa de la enfermedad subyacente.

Los pacientes con hemofilia con inhibidor o con inhibidores adquiridos de factores de la coagulación que reciben tratamiento con FEIBA pueden ser más propensos a padecer hemorragia al tiempo que puede aumentar el riesgo de trombosis.

Pruebas de laboratorio y eficacia clínica
Los ensayos in vitro para controlar la eficacia, tales como TTPa, tiempo de coagulación total (TCT) y tromboelastograma (TEG) no tienen necesariamente una correlación con la mejora clínica. Por esta razón, los intentos de normalización de estos valores mediante un incremento de dosis de FEIBA pueden fallar e incluso son fuertemente rechazados debido al posible riesgo de aparición de CID por sobredosis.

Importancia del recuento plaquetario
En caso de respuesta inadecuada al tratamiento con FEIBA, se recomienda realizar un recuento plaquetario, dado que se considera necesario un número suficiente de plaquetas funcionalmente intactas para que el tratamiento con FEIBA sea eficaz.

PRECAUCIONES
Complicaciones trombóticas y tromboembólicas
FEIBA solo se debe administrar en las siguientes circunstancias si no se espera ninguna respuesta al tratamiento con el concentrado de factor de la coagulación apropiado, por ejemplo, debido a un título muy elevado de inhibidores y una hemorragia o riesgo de sangrado mortal (p. ej., postraumático o postoperatorio):

- **Coagulación intravascular diseminada (CID): resultados de laboratorio y/o síntomas clínicos.**
- **Daño hepático: debido a un retraso en el aclaramiento de factores de la coagulación activados, los pacientes con alteración hepática tienen mayor riesgo de desarrollar CID.**
- **Cardiopatía coronaria, trombosis aguda y/o embolia.**

Los pacientes que reciben FEIBA deben ser monitorizados para la aparición de CID, isquemia coronaria aguda y signos y síntomas de otros eventos trombóticos o tromboembólicos. A la aparición del primer signo o síntoma de eventos trombótico o tromboembólico, la perfusión se debe interrumpir inmediatamente y se deben adoptar las medidas de diagnóstico y terapéuticas adecuadas.

Respuesta discorde a los agentes bypass
Debido a factores específicos de los pacientes, la respuesta a un agente bypass puede variar y en determinadas situaciones hemorrágicas, los pacientes pueden tener una respuesta insuficiente a un agente y pueden responder a otro. En caso de que se produzca una respuesta insuficiente a un determinado agente bypass, se debe considerar la utilización de otro.

Respuestas anamnésicas
La administración de FEIBA en pacientes con inhibidor puede producir un incremento inicial "anamnésico" de los niveles del inhibidor. Durante la administración continuada de FEIBA, los niveles del inhibidor pueden descender a lo largo del tiempo. Tanto los datos clínicos como los datos publicados sugieren que la eficacia de FEIBA no se reduce.

Interferencia con las pruebas de laboratorio
Después de la administración de dosis elevadas de FEIBA, el aumento transitorio de los anticuerpos de superficie de la hepatitis B transferidos pasivamente puede provocar una interpretación errónea de los resultados positivos del test serológico.

FEIBA contiene isohemaglutininas de grupos sanguíneos (anti-A y anti-B). La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, e.j. A, B, D puede interferir con algunos análisis serológicos para los anticuerpos de glóbulos rojos, como la prueba de antiglobulina (test de Coombs).

Población pediátrica
Los datos limitados de los ensayos clínicos y de las notificaciones sugieren que FEIBA se puede utilizar en niños menores de 6 años de edad. El mismo régimen posológico que en los adultos se debe adaptar a la situación clínica del niño.

Pacientes de edad avanzada
Hay datos limitados en ensayos clínicos del uso de FEIBA en pacientes de edad avanzada.

Profilaxis en pacientes con hemofilia B con inhibidor
Se dispone de datos clínicos muy limitados acerca de la profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B debido a la rareza de la enfermedad (notificaciones de casos en la bibliografía, n = 4 y datos clínicos en el estudio de profilaxis 090701, n = 1).

Transmisión de agentes infecciosos
Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus envueltos como el VIH, VHB y VHC y para los no envueltos como el VHA. Los procedimientos de inactivación/eliminación pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para sujetos con inmunodeficiencia o con una producción aumentada de hematíes (p. ej. con anemia hemolítica).

Deberá considerarse la conveniencia de una vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes que reciban derivados de plasma humano de forma regular/repetida incluido FEIBA.

Sodio
500 U
Este medicamento contiene aproximadamente 40 mg de sodio por vial equivalente a 2 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

1 000 U
Este medicamento contiene aproximadamente 80 mg de sodio por vial equivalente a 4 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

2 500 U
Este medicamento contiene aproximadamente 200 mg de sodio por vial equivalente a 10 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Reacciones adversas:
FEIBA puede producir reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, entre las que se encuentran urticaria, angioedema, trastornos gastrointestinales, broncoespasmo y una caída de la presión arterial; estas reacciones pueden ser intensas y pueden ser sistémicas (p. ej., anafilaxia con urticaria y angioedema, broncoespasmo y shock circulatorio).

Las reacciones adversas descritas en esta sección se han notificado durante la experiencia postcomercialización y en estudios realizados con FEIBA para el tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A o B con inhibidores de los factores VIII o IX. Uno de los estudios reclutó a pacientes con hemofilia adquirida con inhibidores del factor VIII (2 de 49 pacientes). Se han incluido las reacciones adversas notificadas en un tercer estudio que compara el tratamiento profiláctico con el tratamiento a demanda.

Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención:
Muy frecuentes: ≥ 1/10
Frecuentes: ≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes: ≥ 1/1 000 a < 1/100
Raras: ≥ 1/10 000 a < 1/1 000
Muy raras: < 1/10 000
Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Reacciones adversas		
Clasificación de órganos-sistema (SOC)	**Término preferente de la versión actual de MedDRA**	**Frecuencia***
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Coagulación intravascular diseminada (CID) Incremento del título de inhibidor (respuesta anamnésica)[a]	No conocida No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad [c] Urticaria Reacción anafiláctica	Frecuentes No conocida No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Hipoestesia Ictus trombótico Ictus embólico Cefaleac S omnolencia Mareo[b] Disgeusia	No conocida No conocida No conocida No conocida Frecuentes No conocida Frecuentes No conocida
Trastornos cardiacos	Infarto de miocardio Taquicardia	No conocida No conocida
Trastornos vasculares	Trombosis, Trombosis venosa Trombosis arterial Embolia (complicaciones tromboembólicas) Hipotensiónc Hipertensión Rubefacción	No conocida No conocida No conocida No conocida Frecuentes No conocida No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia pulmonar Broncoespasmo Sibilancias Tos	No conocida No conocida No conocida No conocida

Reacciones adversas		
Clasificación de órganos-sistema (SOC)	**Término preferente de la versión actual de MedDRA**	**Frecuencia***
	Disnea	**No conocida**
Trastornos gastrointestinales	**Vómitos** **Diarrea** **Malestar abdominal** **Náuseas**	**No conocida** **No conocida** **No conocida** **No conocida**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	**Sensación de entumecimiento en la cara** **Angioedema** **Urticaria** **Prurito** **Erupción cutánea[c]**	**No conocida** **No conocida** **No conocida** **No conocida** **Frecuentes**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	**Dolor en el lugar de la inyección** **Malestar general** **Sensación de calor** **Escalofríos** **Pirexia** **Dolor torácico** **Malestar en el pecho**	**No conocida** **No conocida** **No conocida** **No conocida** **No conocida** **No conocida** **No conocida**
Exploraciones complementarias	**Disminución de la presión arterial** **Anticuerpo de superficie de la hepatitis B positivo[c]** **Aumento del nivel de dímero D de fibrina**	**No conocida** **Frecuentes** **No conocida**

*** No es posible realizar un estimado preciso de la frecuencia de estas reacciones adversas a partir de los datos disponibles.**

[a] Incremento del título de inhibidor (respuesta anamnésica) (no es término preferente de MedDRA) se corresponde con el incremento de los títulos de inhibidores que existían previamente y que ocurre después de la administración de FEIBA.

[b] Reacciones adversas notificadas en el ensayo original y en el de profilaxis. La frecuencia descrita se corresponde solo a la del ensayo de profilaxis.

[c] Reacciones adversas notificadas en el ensayo de profilaxis. La frecuencia descrita se corresponde a la del ensayo de profilaxis.

Reacciones de clase

Otros síntomas de reacciones de hipersensibilidad a productos derivados de plasma incluyen letargia y cansancio.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras la autorización de FEIBA. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo de FEIBA. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Sobredosis

Con dosis altas de FEIBA puede aumentar el riesgo de eventos trombóticos y tromboembólicos (que incluyen CID, infarto de miocardio, trombosis venosa y embolia pulmonar). Algunos de los eventos tromboembólicos notificados ocurrieron

con dosis superiores a 200 U/kg o con pacientes con otros factores de riesgo de sufrir eventos tromboembólicos. Si se observan signos o síntomas de eventos trombóticos o tromboembólicos, se debe interrumpir la perfusión inmediatamente y se deben adoptar las medidas de diagnóstico y terapéuticas necesarias.

Interacciones:
No se han realizado estudios adecuados y bien controlados del uso combinado o secuencial de FEIBA y factor VIIa recombinante, antifibrinolíticos o emicizumab.
Cuando se utilizan antifibrinolíticos sistémicos, como ácido tranexámico y ácido aminocaproico, durante el tratamiento con FEIBA se debe considerar la posibilidad de aparición de eventos tromboembólicos. Por lo tanto, no se deben utilizar antifibrinolíticos hasta aproximadamente 6 a 12 horas después de la administración de FEIBA.
De acuerdo con los datos in vitro disponibles y a las observaciones clínicas, no se puede excluir una interacción potencial medicamentosa con el uso concomitante con factor VIIa recombinante (que, potencialmente, produzca acontecimientos adversos como un evento tromboembólico).

La experiencia clínica de un ensayo clínico de emicizumab sugiere que puede existir una potencial interacción con emicizumab cuando FEIBA fue utilizado como parte del régimen de tratamiento de los sangrados intercurrentes, la cual puede resultar en eventos tromboembólicos y microangiopatía trombótica.

Poblaciones Especiales:

Fertilidad, embarazo y lactancia:
Embarazo
No hay datos adecuados relativos al uso de FEIBA en mujeres embarazadas. Los profesionales sanitarios deben considerar claramente los riesgos potenciales y solo prescribir FEIBA si es claramente necesario, teniendo en cuenta que el periodo de embarazo y de postparto se caracteriza por un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos y que algunas complicaciones del embarazo están asociadas con aumento del riesgo de CID.

Lactancia
No hay datos adecuados relativos al uso de FEIBA en mujeres en periodo de lactancia. Los profesionales sanitarios deben considerar los riesgos potenciales y solo prescribir FEIBA si es claramente necesario, teniendo en cuenta que el periodo de embarazo y de postparto se caracteriza por un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos y que algunas complicaciones del embarazo están asociadas con aumento del riesgo de CID.

Fertilidad

No se han realizado estudios de reproducción en animales con FEIBA y no se han establecido los efectos de FEIBA sobre la fertilidad en ensayos clínicos controlados. Para información sobre el riesgo de infección por parvovirus B19.

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

Vía de administración: Intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:
El tratamiento se debe iniciar y monitorizar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la coagulación.

Posología
La dosis y la duración de la terapia dependen de la gravedad de la alteración de la función hemostática, de la localización y la gravedad de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

La dosis y la frecuencia de la administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica en cada caso.

Como guía general, se recomiendan dosis de 50 – 100 U/kg de FEIBA; no debe sobrepasarse una dosis única de 100 U/kg ni una dosis máxima diaria de 200 U/kg, a menos que la gravedad de la hemorragia requiera y justifique el uso de dosis superiores.

Población pediátrica
La experiencia en niños menores de 6 años es limitada; debe adaptarse el mismo régimen posológico que en los adultos para el estado clínico del niño.

1) Hemorragia espontánea
Hemorragias en articulaciones, músculos y tejido blando
Para hemorragias leves a moderadas se recomienda una dosis de 50 – 75 U/kg, cada 12 horas. El tratamiento debe continuar hasta que aparezcan claros signos de mejoría clínica, tales como disminución del dolor, reducción de la tumefacción o aumento de la movilización de la articulación.
Para hemorragias intensas en músculos y tejido blando, p. ej., hemorragia retroperitoneal, se recomienda una dosis de 100 U/kg cada 12 horas.

Hemorragias en membranas mucosas
Se recomienda una dosis de 50 U/kg cada 6 horas, bajo estricta vigilancia del paciente (control visual del sangrado, repetición del hematocrito). Si no se detiene la

hemorragia, se puede aumentar la dosis a 100 U/kg; sin embargo, no debe sobrepasarse una dosis de 200 U/kg.

Otras hemorragias intensas
En hemorragia intensa, como hemorragia del SNC, se recomienda una dosis de 100 U/kg cada 12 horas. En casos particulares, se puede administrar FEIBA cada 6 horas, hasta que aparezcan claros signos de mejoría clínica. (No debe sobrepasarse la dosis máxima diaria de 200 U/kg).

2) Cirugía
En intervenciones quirúrgicas, puede administrarse una dosis inicial de 100 U/kg antes de la operación, y entre las 6 a 12 horas posteriores puede administrarse otra dosis de 50 – 100 U/kg. Como dosis de mantenimiento postoperatorio se pueden administrar 50 – 100 U/kg cada 6 – 12 horas; la dosis, los intervalos de dosificación y la duración del tratamiento peri- y postoperatorio dependen de la intervención quirúrgica, del estado general del paciente y de la eficacia clínica en cada caso particular. (No debe sobrepasarse la dosis máxima diaria de 200 U/kg).

3) Profilaxis en pacientes con hemofilia A con inhibidor
Profilaxis de hemorragias en pacientes con un título alto de inhibidor y hemorragias frecuentes, después de una respuesta fallida frente a la inducción de la inmunotolerancia (ITI) o cuando dicha inducción no se considera:
Se recomienda una dosis de 70 – 100 U/kg en días alternos. Si fuese necesario, la dosis puede aumentarse a 100 U/kg al día, o puede reducirse gradualmente.

Profilaxis de hemorragias en pacientes con un título alto de inhibidor durante la inducción de la inmunotolerancia (ITI):
Se puede administrar FEIBA en combinación con factor VIII en un intervalo de dosis de 50 – 100 U/kg, dos veces al día, hasta que el título del inhibidor del factor VIII haya disminuido a < 2 U.B.*

*** 1 Unidad Bethesda se define como la cantidad de anticuerpos que inhibe el 50% de la actividad del factor VIII en plasma incubado (2 horas a 37 °C).**

4) Uso de FEIBA en grupos especiales de pacientes
Para información sobre pacientes con hemofilia B con inhibidor del factor IX, ver sección Propiedades farmacodinámicas.

FEIBA también se ha utilizado en combinación con un concentrado de factor VIII como tratamiento de larga duración para la eliminación completa y permanente del inhibidor del factor VIII.

Monitorización

En caso de una respuesta inadecuada al tratamiento con el producto, se recomienda realizar un recuento plaquetario, dado que se considera necesario un número suficiente de plaquetas funcionalmente intactas para que el tratamiento con el producto sea eficaz.

Debido al complejo mecanismo de acción, no se dispone de una monitorización directa de los principios activos. Las pruebas de coagulación como el tiempo de coagulación en sangre total (TCT), el tromboemblastograma (TEG) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), generalmente muestran sólo pequeños acortamientos, que no se correlacionan necesariamente con la mejoría clínica. Por estas razones, la utilidad de estos ensayos para monitorizar el tratamiento con FEIBA es muy limitada.

Forma de administración
Reconstituir el producto tal como se describe en la sección 6.6 y administrar una perfusión lenta por vía intravenosa. FEIBA se debe perfundir a una velocidad de perfusión de 2 U/kg/min. En pacientes que hayan tolerado bien la velocidad de perfusión de 2 U/kg/min, la velocidad de perfusión puede aumentarse hasta un máximo de 10 U/kg/min en perfusiones posteriores.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica:17.5.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
B02BD01	Complejo coagulante antiinhibidor del factor VIII (factores II, IX y X, principalmente no activados, así como el factor VII activado.	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	100 U/mL (vial x 5 ml)
B02BD01	Complejo coagulante antiinhibidor del factor VIII (factores II, IX y X, principalmente no activados, así	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	100 U/mL (vial x 10 mL)

	como el factor VII activado.		
B02BD01	**Complejo coagulante antiinhibidor del factor VIII (factores II, IX y X, principalmente no activados, así como el factor VII activado.**	**Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable**	**100 U/mL (vial x 25 mL)**

La Sala aclara la Norma Farmacológica 17.5.0.0.N10 en el sentido de reemplazar las siguientes:

ATC	PRINCIPIO ACTVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
B02BD01	**FACTOR II + FACTOR VII + FACTOR IX + FACTOR X + PROTEINA C (autoprotrombina IIA + factor de coagulación XIV) + PROTEINA S**	**POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**	**24UI + 18UI + 25UI + 24UI + 25UI + 10U/1 mL (vial)**
B02BD01	**FACTOR II + FACTOR VII + FACTOR IX + FACTOR X + PROTEINA C + PROTEINA S**	**POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**	**(200-480UI) + (100-250UI) + (200-310UI) + (220 – 600UI) + (150 – 450UI) + (120 – 380UI) /vial**
B02BD01	**FACTOR II + FACTOR VII + FACTOR IX + FACTOR X + PROTEINA C + PROTEINA S**	**POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**	**(400 – 960UI) + (200 – 500UI) + (400 – 620UI) + (440 – 1200UI) + (300 – 900UI) + (240 – 760UI) / vial**
B02BD01	**FACTOR II + FACTOR VII + FACTOR IX + FACTOR X + PROTEINA C + PROTEINA S**	**POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**	**(800 – 1920UI) + (400 – 1000UI) + (800 – 1240UI) + (880 – 2400UI) + (600 – 1800UI) + (480 – 1520UI) / vial**

B02BD01	**FACTOR II + FACTOR VII + FACTOR IX + FACTOR X**	**POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**	**24UI + 18UI + 25UI + 24UI /1 mL (vial)**
B02BD01	**FACTOR II + FACTOR VII + FACTOR IX + FACTOR X**	**POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**	**245UI + 135UI + 250UI + 245UI / (vial)**
B02BD01	**FACTOR II + FACTOR VII + FACTOR IX + FACTOR X**	**POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**	**490UI + 270UI + 500UI + 490UI / (vial)**

B05AA01	**PROTEINA PLASMATICA HUMANA CON ACTIVIDAD CONTRA LOS INHIBIDORES DEL FACTOR VIII**	**POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**	**2500 U / (vial)**
B05AA01	**PROTEINA PLASMATICA HUMANA CON ACTIVIDAD CONTRA LOS INHIBIDORES DEL FACTOR VIII**	**POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**	**500 U / (vial)**

B05AA01	**PROTEINA PLASMATICA HUMANA CON ACTIVIDAD CONTRA LOS INHIBIDORES DEL FACTOR VIII**	**POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**	**1000 U / (vial)**
B05AA01	**PROTEINA PLASMATICA HUMANA CON**	**POLVO LIOFILIZADO PARA**	**25 U / mL**

	ACTIVIDAD CONTRA LOS INHIBIDORES DEL FACTOR VIII	**RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**	
B05AA01	**PROTEINA PLASMATICA HUMANA CON ACTIVIDAD CONTRA LOS INHIBIDORES DEL FACTOR VIII**	**POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**	**50 U / mL**

Por:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
B02BD01	**COMPLEJO COAGULANTE ANTIINHIBIDOR DEL FACTOR VIII (FACTORES II, IX Y X, PRINCIPALMENTE NO ACTIVADOS, ASÍ COMO EL FACTOR VII ACTIVADO.**	**POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**	**25 U/mL (vial x 20 ml)**
B02BD01	**COMPLEJO COAGULANTE ANTIINHIBIDOR DEL FACTOR VIII (FACTORES II, IX Y X, PRINCIPALMENTE NO ACTIVADOS, ASÍ COMO EL FACTOR VII ACTIVADO.**	**POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**	**50 U/mL (vial x 10 ml)**
B02BD01	**COMPLEJO COAGULANTE ANTIINHIBIDOR DEL FACTOR VIII (FACTORES II, IX Y X,**	**POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**	**50 U/mL (vial x 20 ml)**

	PRINCIPALMENTE NO ACTIVADOS, ASÍ COMO EL FACTOR VII ACTIVADO.		
B02BD01	**COMPLEJO COAGULANTE ANTIINHIBIDOR DEL FACTOR VIII (FACTORES II, IX Y X, PRINCIPALMENTE NO ACTIVADOS, ASÍ COMO EL FACTOR VII ACTIVADO.**	**POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**	**50 U/mL (vial x 50 ml)**

Adicionalmente, la Sala recomienda a los interesados ajustar la descripción del nombre del principio activo y su composición a las descripciones actualizadas correspondientes a la Noma Farmacológica 17.5.0.0.N10.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS v3 y la información para prescribir CCDS v3 allegados mediante Radicado 20241330099.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 13.0 del producto Feiba 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.

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

3.3.2.3.3 RYBELSUS® 1,5 mg

Expediente : 20298218
Radicado : 20241337029
Fecha : 27/12/2024
Interesado : NOVO NORDISK COLOMBIA SAS

Composición: Una tableta contiene 1,5 mg de semaglutida.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones:
Rybelsus® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS v9 allegado mediante radicado 20241337029.
- Información para Prescribir versión CCDS v9 allegado mediante radicado 20241337029.
- Solicitud de aprobación de inclusión del principio activo Semaglutida en el listado de bioequivalencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241337029 el interesado solicita evaluación farmacológica para el producto Rybelsus®, principio activo semaglutida, cada tableta contiene 1,5 mg. Asimismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002 y aprobación de inserto, la información para prescribir versión CCDS v9 allegado mediante Radicado 20241337029 e inclusión del principio activo semaglutida en el listado de bioequivalencia.

Como soporte se presentan datos de los estudios clínicos 4427, 4486 y 4799, que buscaron mostrar bioequivalencia e intercambiabilidad entre formulaciones orales de semaglutida D y la formulación previamente aprobada.

• Estudio NCT03638778 (4427) reveló que se tenía un 23% más de exposición con la semaglutida oral D en comparación con la versión oral anterior, al incluir en la formulación SNAC, justificando la formulación de tableta.

• Estudio NCT04276727 (4486): Investigó la exposición en estado estacionario y determinó factores de reducción de dosis, ajustando las dosis de semaglutida oral D a 1.5 mg, 4 mg y 9 mg para igualar la exposición de las dosis previamente aprobadas.

• Estudio NCT05227196 (4799): Confirmó la bioequivalencia entre semaglutida oral D y la semaglutida oral en dosis equivalentes e intercambiables, validando la eficacia y seguridad de la nueva formulación. Estudio NCT05227196 de Fase 1, aleatorizado y cruzado (los participantes reciben ambas formulaciones en diferentes momentos para poder comparar los resultados en el mismo cuerpo). Estudio abierto y aleatorizado incluyó tres grupos paralelos que evaluaron diferentes niveles de dosis en estado estacionario:
• Grupo 1: Comparó 9 mg de semaglutida oral D con 14 mg de semaglutida oral en 169 participantes.
• Grupo 2: Comparó 4 mg de semaglutida oral D con 7 mg de semaglutida oral en 113 participantes.
• Grupo 3: Comparó 1.5 mg de semaglutida oral D con 3 mg de semaglutida oral en 111 participantes.
El estudio incluyó periodos de escalada de dosis (comenzando con tomas supervisadas y luego autoadministradas en casa) para evaluar la farmacocinética comparada entre las formulaciones a las diferentes concentraciones.

Los análisis realizados basados en tres guías de referencia FDA (USA), EMA (Europa) y PMDA (Japón), muestran que:
Grupo 1: La semaglutida oral D de 9 mg es bioequivalente e intercambiable a la semaglutida oral de 14 mg.
Grupo 2: La semaglutida oral D de 4 mg es bioequivalente e intercambiable a la semaglutida oral de 7 mg.
Grupo 3: La semaglutida oral D de 1.5 mg es bioequivalente e intercambiable a la semaglutida oral de 3 mg.

Analizada la información allegada la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Una tableta contiene 1,5 mg de semaglutida.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones:
Rybelsus® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Precauciones y advertencias:
Rybelsus® no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética. La cetoacidosis diabética ha sido reportada en pacientes insulino dependientes quienes la han descontinuado rápidamente o redujeron la dosis de insulina cuando iniciaron el tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1.

No hay experiencia terapéutica en pacientes con falla cardiaca congestiva New York Heart Association (NYHA) clase IV y semaglutida, por tanto, no se recomienda en esos pacientes.

No hay experiencia terapéutica con Rybelsus® en pacientes con cirugía bariátrica.

No use este medicamento si está amamantando. El medicamento pasa a la leche materna y se desconoce cómo afecta al bebé.

Aspiración en asociación con anestesia general o sedación profunda
Se han informado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron GLP-1 RA sometidos a anestesia general o sedación profunda a pesar del cumplimiento informado de las recomendaciones de ayuno preoperatorio. Por lo tanto, se debe considerar el aumento del riesgo de contenido gástrico residual debido al retraso del vaciado gástrico antes de realizar procedimientos con anestesia general o sedación profunda.

Efectos gastrointestinales y deshidratación
El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo cual, en casos infrecuentes, puede conllevar a un deterioro de la función renal. Pacientes tratados con semaglutida deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de deshidratación en relación con los eventos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

Pancreatitis aguda
Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis

aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender Rybelsus®; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento. Se debe tener precaución en aquellos pacientes con antecedentes de pancreatitis.

A falta de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación de las enzimas pancreáticas por sí solas no son un indicador de pancreatitis aguda.
Hipoglucemia
Los pacientes tratados con Rybelsus® en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. Se puede disminuir el riesgo de hipoglucemia al reducir la dosis de sulfonilurea o insulina cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus®.

Retinopatía diabética
La mejora rápida en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, sin embargo, no pueden descartarse otras causas. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe hacer seguimiento a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar empeoramiento y tratarlos de acuerdo con las directrices clínicas.

Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad
En 10 estudios fase 3a, 5707 pacientes se expusieron a Rybelsus® solo o combinado con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento varió de 26 a 78 semanas.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náusea, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas
La tabla 2 enumera las reacciones adversas identificadas en todos los estudios en fase 3 (se describe en mayor detalle en la sección de datos de eficacia y seguridad clínica) y en informes posteriores a la comercialización en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Las frecuencias de las reacciones adversas (excepto las complicaciones de la retinopatía diabética, consulte la nota al pie de la Tabla 2) se basan en un grupo de los ensayos de fase 3a, sin incluir el ensayo de resultados cardiovasculares.

Las reacciones se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: (≥1/10); frecuente: (≥1/100 a <1/10); poco frecuente (≥1/1000 a <1/100); raro (≥1/10000 a <1/1000) y muy raro (<1/10000). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de gravedad.

Tabla 2 Frecuencia de reacciones adversas de semaglutida oral

MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Desconocido
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibi-lidad[c]	Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y de nutrición.	Hipogluce-mia cuando se utiliza con insulina o Sulfonilur ea [a]	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros antidiabéticos orales[a] Disminución del apetito			
Desordenes oculares		Complicacion es de la retinopatía diabética[b]			
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca		
Trastornos gastrointestinal es	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofági co Flatulencia	Eructos Retraso en el vaciamiento gástrico	Pancreatiti s aguda	Obstrucción intestinal[e,f]
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga			
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución de peso		

Tabla 2 Frecuencia de reacciones adversas de semaglutida oral

MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Desconocido
Trastornos del sistema nervioso		Mareos	Disgeusia		

[a] Hipoglucemia definida como glucosa en sangre < 3,0 mmol/L o < 54 mg/dL.
[b] Complicaciones de la retinopatía diabética es un compuesto de la fotocoagulación retinal, tratamiento con agentes intravítreas, hemorragia vítrea y ceguera relacionada a la diabetes (poco frecuente). La frecuencia es basada en los resultados del estudio cardiovascular con semaglutida subcutánea, pero no puede ser excluido el riesgo de complicaciones de retinopatía diabética identificadas que también aplican para Rybelsus®
[c] Término agrupado que cubre también eventos adversos relacionados a hipersensibilidad tales como rash y urticaria.
[e] Reportes de fuentes post-comercialización,
[f] Término agrupado que abarca los TP obstrucción intestinal, íleo, obstrucción del intestino delgado

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Se observó hipoglucemia severa, principalmente cuando se utilizó Rybelsus® con una sulfonilurea (< 0,1 % de los pacientes, < 0,001 eventos/paciente-año) o insulina (1,1 % de los pacientes, 0,013 eventos/paciente-año). Se observaron pocos episodios (0,1 % de pacientes, 0,001 eventos/ paciente-año) con Rybelsus® combinada con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales

Se presento náuseas en 15 %, diarrea en el 10 % y vómito en 7 % de pacientes cuando se trataron con Rybelsus®. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los eventos conllevaron a la suspensión del tratamiento en el 4 % de pacientes. Los eventos se informaron con más frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Pancreatitis aguda confirmada por adjudicaciones ha sido reportada en estudios fase 3a, semaglutida (< 0.1%) y el comparador (0,2%). En el estudio de desenlaces cardiovasculares, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue del 0,1% para semaglutida y del 0,2% para el placebo.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años con semaglutida subcutánea, en el que participaron 3297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con semaglutida subcutánea (3,0 %), en comparación con el placebo (1,8 %). Esto fue observado en pacientes tratados con insulina con retinopatía diabética conocida. La diferencia de tratamiento aparece temprano y persisten a través del

estudio. La evaluación sistémica de la complicación de la retinopatía diabética fue realizada solo en los resultados de los estudios clínicos con semaglutida subcutánea.

En los estudios clínicos con Rybelsus® de hasta 18 meses de duración que involucraron 6352 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se reportaron eventos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares de los pacientes tratados con semaglutida (4,2%) y el comparador (3,8%).

Descontinuación por causa de un evento adverso
La descontinuación del tratamiento por causa de eventos adversos fue del 9 % en pacientes tratados con Rybelsus®. Los eventos adversos más frecuentes que conllevaron a la descontinuación fueron gastrointestinales.

Aumento de la frecuencia cardíaca
Se ha observado un aumento de la frecuencia cardiaca con agonistas del recetor GLP-1. En los estudios de fase 3a, la media cambio de 0 a 4 latidos por minuto (lpm) con respecto a la línea base de 69 a 76 fue observado en pacientes tratados con Rybelsus®.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción
Los estudios in vitro demostraron una posibilidad muy baja de que semaglutida inhiba o induzca las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de medicamentos. Semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico, lo que puede influir en la absorción de otros medicamentos orales.

Efectos de Rybelsus® sobre otros medicamentos
Tiroxina.
La exposición total (ABC) de tiroxina (ajustada a niveles endógenos) aumentó en 33 % tras la administración de una sola dosis de levotiroxina. La exposición máxima (Cmáx) permaneció sin cambios. Se debe considerar el monitoreo de los parámetros tiroideos cuando se tratan pacientes con Rybelsus® al mismo tiempo que con levotiroxina.

Warfarina y otros derivados de cumarina
Semaglutida no cambió el ABC o Cmáx de R- y S-warfarina siguiendo una dosis única de warfarina, y los efectos farmacodinámicos de warfarina medidos por la tasa normalizada internacional (INR) no fueron afectados de manera clínicamente relevante. Sin embargo, se han informado casos de disminución del INR durante el uso concomitante de acenocumarol y semaglutida. Al iniciar del tratamiento de semaglutida en pacientes con warfarina u otros derivados de cumarina, se recomienda monitorear frecuentemente la INR.

Rosuvastatina

El ABC de la rosuvastatina aumentó en un 41 % (IC 90 %: 24; 60) cuando se coadministra con semaglutida. Basado en el amplio índice terapéutico de rosuvastatina la magnitud de los cambios en la exposición no se considera clínicamente relevante.
Digoxina, anticonceptivos orales, metformina, furosemida
No se observaron cambios clínicamente relevantes en el ABC o Cmáx de digoxina, anticonceptivos orales (que contienen etinilestradiol y levonorgestrel), metformina o furosemida cuando se administra concomitantemente con semaglutida.

La interacción con medicamentos con baja biodisponibilidad (F:1%) no ha sido evaluada.

Efectos de otros medicamentos sobre Rybelsus®
Omeprazol
No se observaron cambios clínicamente significativos en el ABC o Cmáx de semaglutida cuando se administró con omeprazol.

En un ensayo que investiga la farmacocinética de semaglutida coadministrada con otras cinco (5) tabletas, el ABC de semaglutida disminuyó en un 34% y la Cmáx en un 32%. Esto sugiere que la presencia de múltiples tabletas en el estómago influye en la absorción de semaglutida si se administra al mismo tiempo. Después de administrar la semaglutida, los pacientes deben esperar 30 minutos antes de tomar otros medicamentos orales.

Interacción con alimentos
La ingesta concomitante de alimentos reduce la exposición de semaglutida (véase la sección *Método de administración*).

Poblaciones Especiales:
Pacientes adultos mayores (≥65 años).
No se requiere un ajuste de la dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes ≥75 años es limitada (Ver sección Información preclínica).

Género
No se requiere un ajuste de la dosis según el género.

Raza y etnia
No se requiere un ajuste de la dosis según la raza o etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática
No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida (Ver sección de *datos farmacocinéticos*).

Pacientes con insuficiencia renal
No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida (Ver sección de *datos farmacocinéticos*).

Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad reproductiva
Se recomienda que las mujeres en edad reproductiva utilicen anticonceptivos cuando son tratadas con Rybelsus®.

Embarazo
Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (véase *Información de seguridad Pre-Clínica*). Existen datos limitados respecto al uso de semaglutida en mujeres embarazadas. Por lo tanto, Rybelsus® no debe utilizarse durante el embarazo. Se recomienda que las mujeres en edad reproductiva utilicen anticonceptivos cuando son tratadas con Rybelsus®. Si una paciente desea quedar en embarazo o si se produce el embarazo, Rybelsus® debe suspenderse.
Rybelsus® debe suspenderse mínimo 2 meses antes del embarazo planeado a causa de la vida media prolongada.

Lactancia
No se encontraron concentraciones medibles de semaglutida en la leche materna de mujeres en período de lactancia. El salcaprozato sódico estaba presente en la leche materna y algunos de sus metabolitos se excretaron en la leche materna a concentraciones bajas. Dado que no es posible excluir los riesgos para el lactante, no se debe usar Rybelsus durante el período de lactancia.

Fertilidad
Se desconoce el efecto de semaglutida sobre la fertilidad en humanos. Semaglutida no afectó la fertilidad en ratas macho. En ratas hembra, se observó un amento en la longitud del ciclo estral y una pequeña reducción en el número de ovulaciones a dosis asociadas con pérdidas de peso maternales.

Efectos en conducción o manejo de maquinaria:
Rybelsus® no influye o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir u operar maquinaria. Sin embargo, se pueden presentar mareos principalmente durante el aumento escalonado de la dosis. Manejar u operar maquinaria debe hacerse con cuidado si sufre de mareo.

Cuando se utiliza combinada con sulfonilurea o insulina, los pacientes deben recibir asesoría para tomar precauciones con el fin de evitar hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas.

Vía de administración: Rybelsus® es una tableta para uso oral una vez al día. Rybelsus® debe tomarse con el estómago vacío. Esta debe tragarse entera con máximo medio vaso de agua, que equivale a 120 ml. No divida, macere ni mastique la tableta. Espere al menos 30 minutos antes de su primera comida o bebida del día o para tomar otros medicamentos orales. Esperar menos de 30 minutos puede disminuir la absorción de semaglutida.

Dosificación y Grupo etario:
Esquema posológico
La dosis inicial de Rybelsus® es de 3 mg una vez al día por un (1) mes. Luego de un (1) mes, se debe aumentar la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 7 mg una vez al día. Después de al menos un mes con una dosis de 7 mg una vez al día, la dosis puede aumentarse a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día para mejorar aún más el control glucémico.

La dosis única diaria máxima recomendada de Rybelsus® es de 14 mg. No se ha estudiado la administración de dos tabletas de 7 mg para lograr el efecto de una dosis de 14 mg y, por lo tanto, no se recomienda.

Se encuentran disponibles diferentes formulaciones de las tabletas de Rybelsus®. Las dosis bioequivalentes (=) se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Dosis bioequivalentes de las formulaciones de Rybelsus®

Dosis	Una tableta	Bioequivalente a	Una tableta
Dosis inicial	1,5 mg	=	3 mg
Dosis de mantenimiento	4 mg	=	7 mg
	9 mg	=	14 mg

La dosis inicial de Rybelsus® es de 1,5 mg o 3 mg una vez al día durante un mes. Después de un mes, la dosis se debe aumentar a una dosis de mantenimiento de 4 mg o 7 mg una vez al día. Después de al menos un mes con una dosis de 4 mg o 7 mg una vez al día, la dosis se puede aumentar a una dosis de mantenimiento de cualquiera 9 mg o 14 mg una vez al día para mejorar aún más el control glucémico.

Las dosis únicas diarias de mantenimiento recomendadas son de 4 mg o 7 mg, 9 mg o 14 mg, y la dosis máxima recomendada de Rybelsus® es de 14 mg (bioequivalente a 9 mg). Las dosis de 1,5 mg y 3 mg están indicadas para el inicio del tratamiento (dosis inicial) y no están indicadas para el control glucémico.

No se debe tomar más de una tableta para lograr el efecto de una dosis más alta.

Rybelsus® puede ser usado como monoterapia o en combinación con uno o más medicamentos hipoglucemiantes (Ver sección de *datos de eficacia y seguridad clínica*).

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) o tiazolidinediona, se puede continuar con la dosis actual de metformina y/o SGLT2i/tiazolidinediona.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (Ver *sección de precauciones y advertencias*).

No se requiere el auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de Rybelsus®. Es necesario realizar un auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina, especialmente cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus® y se reduce la insulina. Se recomienda un enfoque escalonado para la reducción de la insulina.

Sobredosis
Los efectos de la sobredosis de semaglutida en estudios clínicos puede asociarse con trastornos gastrointestinales. En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento paliativo adecuado de acuerdo con los signos y síntomas clínicos del paciente. Un periodo prolongado de observación y tratamiento de los síntomas puede ser necesario, teniendo en cuenta la larga vida media de semaglutida de aproximadamente 1 semana. No existe un antídoto para la sobredosis con semaglutida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A10BJ06	SEMAGLUTIDA	TABLETA	1.5 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS v9 y la información para prescribir versión CCDS v9 allegado mediante radicado 20241337029.

En cuanto a la solicitud de Declaración de nueva entidad química, la Sala encuentra que el principio activo semaglutida se encuentra en Normas Farmacológicas y no hace parte de las excepciones enumeradas en el parágrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002; por tanto, a la luz del precitado Decreto se recomienda negar la declaración de nueva entidad química.

En cuanto a la solicitud de inclusión semaglutida en el listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, la Sala recomienda la inclusión del principio activo

semaglutida tableta 1.5 mg, 4 mg y 9 mg y el comparador de referencia es (Rybelsus®) de Novo Nordisk.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 9.1 del producto RYBELSUS 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.

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

3.3.2.3.4 RYBELSUS® 4 mg

Expediente : 20298245
Radicado : 20241337256
Fecha : 27/12/2024
Interesado : NOVO NORDISK COLOMBIA SAS

Composición: Una tableta contiene 4 mg de semaglutida.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones:
Rybelsus® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS v9 allegado mediante radicado 20241337256.
- Información para Prescribir versión CCDS v9 allegado mediante radicado 20241337256.
- Solicitud de aprobación de inclusión del principio activo Semaglutida en el listado de bioequivalencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241337256 el interesado solicita evaluación farmacológica para el producto Rybelsus®, principio activo semaglutida, cada tableta contiene 4 mg. Asimismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002 y aprobación de inserto, la información para prescribir versión CCDS v9 allegado mediante Radicado 20241337256 e inclusión del principio activo semaglutida en el listado de bioequivalencia.

Como soporte se presentan datos de los estudios clínicos 4427, 4486 y 4799, que buscaron mostrar bioequivalencia e intercambiabilidad entre formulaciones orales de semaglutida D y la formulación previamente aprobada.

• Estudio NCT03638778 (4427) reveló que se tenía un 23% más de exposición con la semaglutida oral D en comparación con la versión oral anterior, al incluir en la formulación SNAC, justificando la formulación de tableta.

• Estudio NCT04276727 (4486): Investigó la exposición en estado estacionario y determinó factores de reducción de dosis, ajustando las dosis de semaglutida oral D a 1.5 mg, 4 mg y 9 mg para igualar la exposición de las dosis previamente aprobadas.

• Estudio NCT05227196 (4799): Confirmó la bioequivalencia entre semaglutida oral D y la semaglutida oral en dosis equivalentes e intercambiables, validando la eficacia y seguridad de la nueva formulación. Estudio NCT05227196 de Fase 1, aleatorizado y cruzado (los participantes reciben ambas formulaciones en diferentes momentos para poder comparar los resultados en el mismo cuerpo). Estudio abierto y aleatorizado incluyó tres grupos paralelos que evaluaron diferentes niveles de dosis en estado estacionario:
• Grupo 1: Comparó 9 mg de semaglutida oral D con 14 mg de semaglutida oral en 169 participantes.

• Grupo 2: Comparó 4 mg de semaglutida oral D con 7 mg de semaglutida oral en 113 participantes.
• Grupo 3: Comparó 1.5 mg de semaglutida oral D con 3 mg de semaglutida oral en 111 participantes.
El estudio incluyó periodos de escalada de dosis (comenzando con tomas supervisadas y luego autoadministradas en casa) para evaluar la farmacocinética comparada entre las formulaciones a las diferentes concentraciones.

Los análisis realizados basados en tres guías de referencia FDA (USA), EMA (Europa) y PMDA (Japón), muestran que:
Grupo 1: La semaglutida oral D de 9 mg es bioequivalente e intercambiable a la semaglutida oral de 14 mg.
Grupo 2: La semaglutida oral D de 4 mg es bioequivalente e intercambiable a la semaglutida oral de 7 mg.
Grupo 3: La semaglutida oral D de 1.5 mg es bioequivalente e intercambiable a la semaglutida oral de 3 mg.

Analizada la información allegada la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Una tableta contiene 4 mg de semaglutida.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones:
Rybelsus® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Precauciones y advertencias:
Rybelsus® no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética. La cetoacidosis diabética ha sido reportada en pacientes insulino dependientes quienes la han descontinuado rápidamente o redujeron la dosis de insulina cuando iniciaron el tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1.

No hay experiencia terapéutica en pacientes con falla cardiaca congestiva New York Heart Association (NYHA) clase IV y semaglutida, por tanto, no se recomienda en esos pacientes.

No hay experiencia terapéutica con Rybelsus® en pacientes con cirugía bariátrica.

No use este medicamento si está amamantando. El medicamento pasa a la leche materna y se desconoce cómo afecta al bebé.

Aspiración en asociación con anestesia general o sedación profunda
Se han informado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron GLP-1 RA sometidos a anestesia general o sedación profunda a pesar del cumplimiento informado de las recomendaciones de ayuno preoperatorio. Por lo tanto, se debe considerar el aumento del riesgo de contenido gástrico residual debido al retraso del vaciado gástrico antes de realizar procedimientos con anestesia general o sedación profunda.

Efectos gastrointestinales y deshidratación
El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo cual, en casos infrecuentes, puede conllevar a un deterioro de la función renal. Pacientes tratados con semaglutida deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de deshidratación en relación con los eventos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

Pancreatitis aguda
Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender Rybelsus®; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento. Se debe tener precaución en aquellos pacientes con antecedentes de pancreatitis.

A falta de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación de las enzimas pancreáticas por sí solas no son un indicador de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia
Los pacientes tratados con Rybelsus® en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. Se puede disminuir el riesgo de hipoglucemia al reducir la dosis de sulfonilurea o insulina cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus®.

Retinopatía diabética
La mejora rápida en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, sin embargo, no pueden descartarse otras causas. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe hacer seguimiento a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar empeoramiento y tratarlos de acuerdo con las directrices clínicas.

Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad
En 10 estudios fase 3a, 5707 pacientes se expusieron a Rybelsus® solo o combinado con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento varió de 26 a 78 semanas.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náusea, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas
La tabla 2 enumera las reacciones adversas identificadas en todos los estudios en fase 3 (se describe en mayor detalle en la sección de datos de eficacia y seguridad clínica) y en informes posteriores a la comercialización en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Las frecuencias de las reacciones adversas (excepto las complicaciones de la retinopatía diabética, consulte la nota al pie de la Tabla 2) se basan en un grupo de los ensayos de fase 3a, sin incluir el ensayo de resultados cardiovasculares.

Las reacciones se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: (≥1/10); frecuente: (≥1/100 a <1/10); poco frecuente (≥1/1000 a <1/100); raro (≥1/10000 a <1/1000) y muy raro (<1/10000). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de gravedad.

Tabla 2 Frecuencia de reacciones adversas de semaglutida oral

MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Desconocido
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibi-lidad[c]	Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y de nutrición.	Hipogluce-mia cuando se utiliza con insulina o Sulfonilur ea [a]	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros antidiabéticos orales[a] Disminución del apetito			
Desordenes oculares		Complicacion es de la retinopatía diabética[b]			
Trastornos cardíacos			Aumento de la		

Tabla 2 Frecuencia de reacciones adversas de semaglutida oral

MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Desconocido
			frecuencia cardíaca		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Flatulencia	Eructos Retraso en el vaciamiento gástrico	Pancreatitis aguda	Obstrucción intestinal[e,f]
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga			
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución de peso		
Trastornos del sistema nervioso		Mareos	Disgeusia		

[a] Hipoglucemia definida como glucosa en sangre < 3,0 mmol/L o < 54 mg/dL.
[b] Complicaciones de la retinopatía diabética es un compuesto de la fotocoagulación retinal, tratamiento con agentes intravítreas, hemorragia vítrea y ceguera relacionada a la diabetes (poco frecuente). La frecuencia es basada en los resultados del estudio cardiovascular con semaglutida subcutánea, pero no puede ser excluido el riesgo de complicaciones de retinopatía diabética identificadas que también aplican para Rybelsus®
[c] Término agrupado que cubre también eventos adversos relacionados a hipersensibilidad tales como rash y urticaria.
[e] Reportes de fuentes post-comercialización,
[f] Término agrupado que abarca los TP obstrucción intestinal, íleo, obstrucción del intestino delgado

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Se observó hipoglucemia severa, principalmente cuando se utilizó Rybelsus® con una sulfonilurea (< 0,1 % de los pacientes, < 0,001 eventos/paciente-año) o insulina (1,1 % de los pacientes, 0,013 eventos/paciente-año). Se observaron pocos episodios

(0,1 % de pacientes, 0,001 eventos/ paciente-año) con Rybelsus® combinada con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales
Se presento náuseas en 15 %, diarrea en el 10 % y vómito en 7 % de pacientes cuando se trataron con Rybelsus®. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los eventos conllevaron a la suspensión del tratamiento en el 4 % de pacientes. Los eventos se informaron con más frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Pancreatitis aguda confirmada por adjudicaciones ha sido reportada en estudios fase 3a, semaglutida (< 0.1%) y el comparador (0,2%). En el estudio de desenlaces cardiovasculares, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue del 0,1% para semaglutida y del 0,2% para el placebo.

Complicaciones de retinopatía diabética
En un estudio clínico de 2 años con semaglutida subcutánea, en el que participaron 3297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con semaglutida subcutánea (3,0 %), en comparación con el placebo (1,8 %). Esto fue observado en pacientes tratados con insulina con retinopatía diabética conocida. La diferencia de tratamiento aparece temprano y persisten a través del estudio. La evaluación sistémica de la complicación de la retinopatía diabética fue realizada solo en los resultados de los estudios clínicos con semaglutida subcutánea.

En los estudios clínicos con Rybelsus® de hasta 18 meses de duración que involucraron 6352 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se reportaron eventos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares de los pacientes tratados con semaglutida (4,2%) y el comparador (3,8%).

Descontinuación por causa de un evento adverso
La descontinuación del tratamiento por causa de eventos adversos fue del 9 % en pacientes tratados con Rybelsus®. Los eventos adversos más frecuentes que conllevaron a la descontinuación fueron gastrointestinales.

Aumento de la frecuencia cardíaca
Se ha observado un aumento de la frecuencia cardiaca con agonistas del recetor GLP-1. En los estudios de fase 3a, la media cambio de 0 a 4 latidos por minuto (lpm) con respecto a la línea base de 69 a 76 fue observado en pacientes tratados con Rybelsus®.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Los estudios in vitro demostraron una posibilidad muy baja de que semaglutida inhiba o induzca las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de medicamentos. Semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico, lo que puede influir en la absorción de otros medicamentos orales.

Efectos de Rybelsus® sobre otros medicamentos
Tiroxina.
La exposición total (ABC) de tiroxina (ajustada a niveles endógenos) aumentó en 33 % tras la administración de una sola dosis de levotiroxina. La exposición máxima (Cmáx) permaneció sin cambios. Se debe considerar el monitoreo de los parámetros tiroideos cuando se tratan pacientes con Rybelsus® al mismo tiempo que con levotiroxina.

Warfarina y otros derivados de cumarina
Semaglutida no cambió el ABC o Cmáx de R- y S-warfarina siguiendo una dosis única de warfarina, y los efectos farmacodinámicos de warfarina medidos por la tasa normalizada internacional (INR) no fueron afectados de manera clínicamente relevante. Sin embargo, se han informado casos de disminución del INR durante el uso concomitante de acenocumarol y semaglutida. Al iniciar del tratamiento de semaglutida en pacientes con warfarina u otros derivados de cumarina, se recomienda monitorear frecuentemente la INR.

Rosuvastatina
El ABC de la rosuvastatina aumentó en un 41 % (IC 90 %: 24; 60) cuando se coadministra con semaglutida. Basado en el amplio índice terapéutico de rosuvastatina la magnitud de los cambios en la exposición no se considera clínicamente relevante.

Digoxina, anticonceptivos orales, metformina, furosemida
No se observaron cambios clínicamente relevantes en el ABC o Cmáx de digoxina, anticonceptivos orales (que contienen etinilestradiol y levonorgestrel), metformina o furosemida cuando se administra concomitantemente con semaglutida.

La interacción con medicamentos con baja biodisponibilidad (F:1%) no ha sido evaluada.

Efectos de otros medicamentos sobre Rybelsus®
Omeprazol
No se observaron cambios clínicamente significativos en el ABC o Cmáx de semaglutida cuando se administró con omeprazol.

En un ensayo que investiga la farmacocinética de semaglutida coadministrada con otras cinco (5) tabletas, el ABC de semaglutida disminuyó en un 34% y la Cmáx en un 32%. Esto sugiere que la presencia de múltiples tabletas en el estómago influye en la

absorción de semaglutida si se administra al mismo tiempo. Después de administrar la semaglutida, los pacientes deben esperar 30 minutos antes de tomar otros medicamentos orales.

Interacción con alimentos
La ingesta concomitante de alimentos reduce la exposición de semaglutida (véase la sección *Método de administración*).

Poblaciones Especiales:
Pacientes adultos mayores (≥65 años).
No se requiere un ajuste de la dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes ≥75 años es limitada (Ver sección Información preclínica).

Género
No se requiere un ajuste de la dosis según el género.

Raza y etnia
No se requiere un ajuste de la dosis según la raza o etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática
No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida (Ver sección de *datos farmacocinéticos*).

Pacientes con insuficiencia renal
No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida (Ver sección de *datos farmacocinéticos*).

Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad reproductiva
Se recomienda que las mujeres en edad reproductiva utilicen anticonceptivos cuando son tratadas con Rybelsus®.

Embarazo
Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (véase *Información de seguridad Pre-Clínica*). Existen datos limitados respecto al uso de semaglutida en mujeres embarazadas. Por lo tanto, Rybelsus® no debe utilizarse durante el embarazo. Se recomienda que las mujeres en edad reproductiva utilicen anticonceptivos cuando son tratadas con Rybelsus®. Si una paciente desea quedar en embarazo o si se produce el embarazo, Rybelsus® debe suspenderse.

Rybelsus® debe suspenderse mínimo 2 meses antes del embarazo planeado a causa de la vida media prolongada.

Lactancia
No se encontraron concentraciones medibles de semaglutida en la leche materna de mujeres en período de lactancia. El salcaprozato sódico estaba presente en la leche materna y algunos de sus metabolitos se excretaron en la leche materna a concentraciones bajas. Dado que no es posible excluir los riesgos para el lactante, no se debe usar Rybelsus durante el período de lactancia.

Fertilidad
Se desconoce el efecto de semaglutida sobre la fertilidad en humanos. Semaglutida no afectó la fertilidad en ratas macho. En ratas hembra, se observó un amento en la longitud del ciclo estral y una pequeña reducción en el número de ovulaciones a dosis asociadas con pérdidas de peso maternales.

Efectos en conducción o manejo de maquinaria:
Rybelsus® no influye o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir u operar maquinaria. Sin embargo, se pueden presentar mareos principalmente durante el aumento escalonado de la dosis. Manejar u operar maquinaria debe hacerse con cuidado si sufre de mareo.

Cuando se utiliza combinada con sulfonilurea o insulina, los pacientes deben recibir asesoría para tomar precauciones con el fin de evitar hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas.

Vía de administración: Rybelsus® es una tableta para uso oral una vez al día. Rybelsus® debe tomarse con el estómago vacío. Esta debe tragarse entera con máximo medio vaso de agua, que equivale a 120 ml. No divida, macere ni mastique la tableta. Espere al menos 30 minutos antes de su primera comida o bebida del día o para tomar otros medicamentos orales. Esperar menos de 30 minutos puede disminuir la absorción de semaglutida.

Dosificación y Grupo etario:
Esquema posológico
La dosis inicial de Rybelsus® es de 3 mg una vez al día por un (1) mes. Luego de un (1) mes, se debe aumentar la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 7 mg una vez al día. Después de al menos un mes con una dosis de 7 mg una vez al día, la dosis puede aumentarse a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día para mejorar aún más el control glucémico.

La dosis única diaria máxima recomendada de Rybelsus® es de 14 mg. No se ha estudiado la administración de dos tabletas de 7 mg para lograr el efecto de una dosis de 14 mg y, por lo tanto, no se recomienda.

Se encuentran disponibles diferentes formulaciones de las tabletas de Rybelsus®. Las dosis bioequivalentes (=) se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Dosis bioequivalentes de las formulaciones de Rybelsus®

Dosis	Una tableta	Bioequivalente a	Una tableta
Dosis inicial	1,5 mg	=	3 mg
Dosis de mantenimiento	4 mg	=	7 mg
	9 mg	=	14 mg

La dosis inicial de Rybelsus® es de 1,5 mg o 3 mg una vez al día durante un mes. Después de un mes, la dosis se debe aumentar a una dosis de mantenimiento de 4 mg o 7 mg una vez al día. Después de al menos un mes con una dosis de 4 mg o 7 mg una vez al día, la dosis se puede aumentar a una dosis de mantenimiento de cualquiera 9 mg o 14 mg una vez al día para mejorar aún más el control glucémico.

Las dosis únicas diarias de mantenimiento recomendadas son de 4 mg o 7 mg, 9 mg o 14 mg, y la dosis máxima recomendada de Rybelsus® es de 14 mg (bioequivalente a 9 mg). Las dosis de 1,5 mg y 3 mg están indicadas para el inicio del tratamiento (dosis inicial) y no están indicadas para el control glucémico.

No se debe tomar más de una tableta para lograr el efecto de una dosis más alta.

Rybelsus® puede ser usado como monoterapia o en combinación con uno o más medicamentos hipoglucemiantes (Ver sección de *datos de eficacia y seguridad clínica*).

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) o tiazolidinediona, se puede continuar con la dosis actual de metformina y/o SGLT2i/tiazolidinediona.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (Ver *sección de precauciones y advertencias*).

No se requiere el auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de Rybelsus®. Es necesario realizar un auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina, especialmente cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus® y se reduce la insulina. Se recomienda un enfoque escalonado para la reducción de la insulina.

Sobredosis
Los efectos de la sobredosis de semaglutida en estudios clínicos puede asociarse con trastornos gastrointestinales. En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento paliativo adecuado de acuerdo con los signos y síntomas clínicos del

paciente. Un periodo prolongado de observación y tratamiento de los síntomas puede ser necesario, teniendo en cuenta la larga vida media de semaglutida de aproximadamente 1 semana. No existe un antídoto para la sobredosis con semaglutida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A10BJ06	SEMAGLUTIDA	TABLETA	4 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS v9 y la información para prescribir versión CCDS v9 allegado mediante radicado 20241337256.

En cuanto a la solicitud de Declaración de nueva entidad química, la Sala encuentra que el principio activo semaglutida se encuentra en Normas Farmacológicas y no hace parte de las excepciones enumeradas en el parágrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002; por tanto, a la luz del precitado Decreto se recomienda negar la declaración de nueva entidad química.

En cuanto a la solicitud de inclusión semaglutida en el listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, la Sala recomienda la inclusión del principio activo semaglutida tableta 1.5 mg, 4 mg y 9 mg y el comparador de referencia es (Rybelsus®) de Novo Nordisk.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 9.1 del producto RYBELSUS 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.

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

3.3.2.3.5 RYBELSUS® 9 mg

Expediente : 20298251
Radicado : 20241337315
Fecha : 27/12/2024
Interesado : NOVO NORDISK COLOMBIA SAS

Composición: Una tableta contiene 9 mg de semaglutida.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones:
Rybelsus® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS v9 allegado mediante radicado 20241337315.
- Información para Prescribir versión CCDS v9 allegado mediante radicado 20241337315.
- Solicitud de aprobación de inclusión del principio activo Semaglutida en el listado de bioequivalencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241337315 el interesado solicita evaluación farmacológica para el producto Rybelsus®, principio activo semaglutida, cada tableta contiene 9 mg. Asimismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002 y aprobación de inserto, la información para prescribir

versión CCDS v9 allegado mediante Radicado 20241337315 e inclusión del principio activo semaglutida en el listado de bioequivalencia.

Como soporte se presentan datos de los estudios clínicos 4427, 4486 y 4799, que buscaron mostrar bioequivalencia e intercambiabilidad entre formulaciones orales de semaglutida D y la formulación previamente aprobada.

• Estudio NCT03638778 (4427) reveló que se tenía un 23% más de exposición con la semaglutida oral D en comparación con la versión oral anterior, al incluir en la formulación SNAC, justificando la formulación de tableta.

• Estudio NCT04276727 (4486): Investigó la exposición en estado estacionario y determinó factores de reducción de dosis, ajustando las dosis de semaglutida oral D a 1.5 mg, 4 mg y 9 mg para igualar la exposición de las dosis previamente aprobadas.

• Estudio NCT05227196 (4799): Confirmó la bioequivalencia entre semaglutida oral D y la semaglutida oral en dosis equivalentes e intercambiables, validando la eficacia y seguridad de la nueva formulación. Estudio NCT05227196 de Fase 1, aleatorizado y cruzado (los participantes reciben ambas formulaciones en diferentes momentos para poder comparar los resultados en el mismo cuerpo). Estudio abierto y aleatorizado incluyó tres grupos paralelos que evaluaron diferentes niveles de dosis en estado estacionario:
• Grupo 1: Comparó 9 mg de semaglutida oral D con 14 mg de semaglutida oral en 169 participantes.
• Grupo 2: Comparó 4 mg de semaglutida oral D con 7 mg de semaglutida oral en 113 participantes.
• Grupo 3: Comparó 1.5 mg de semaglutida oral D con 3 mg de semaglutida oral en 111 participantes.
El estudio incluyó periodos de escalada de dosis (comenzando con tomas supervisadas y luego autoadministradas en casa) para evaluar la farmacocinética comparada entre las formulaciones a las diferentes concentraciones.

Los análisis realizados basados en tres guías de referencia FDA (USA), EMA (Europa) y PMDA (Japón), muestran que:
Grupo 1: La semaglutida oral D de 9 mg es bioequivalente e intercambiable a la semaglutida oral de 14 mg.
Grupo 2: La semaglutida oral D de 4 mg es bioequivalente e intercambiable a la semaglutida oral de 7 mg.
Grupo 3: La semaglutida oral D de 1.5 mg es bioequivalente e intercambiable a la semaglutida oral de 3 mg.

Analizada la información allegada la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Una tableta contiene 9 mg de semaglutida.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones:
Rybelsus® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Precauciones y advertencias:
Rybelsus® no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética. La cetoacidosis diabética ha sido reportada en pacientes insulino dependientes quienes la han descontinuado rápidamente o redujeron la dosis de insulina cuando iniciaron el tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1.

No hay experiencia terapéutica en pacientes con falla cardiaca congestiva New York Heart Association (NYHA) clase IV y semaglutida, por tanto, no se recomienda en esos pacientes.

No hay experiencia terapéutica con Rybelsus® en pacientes con cirugía bariátrica.

No use este medicamento si está amamantando. El medicamento pasa a la leche materna y se desconoce cómo afecta al bebé.

Aspiración en asociación con anestesia general o sedación profunda
Se han informado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron GLP-1 RA sometidos a anestesia general o sedación profunda a pesar del cumplimiento informado de las recomendaciones de ayuno preoperatorio. Por lo tanto, se debe considerar el aumento del riesgo de contenido gástrico residual debido al retraso del vaciado gástrico antes de realizar procedimientos con anestesia general o sedación profunda.

Efectos gastrointestinales y deshidratación
El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo cual, en casos infrecuentes, puede conllevar a un deterioro de la función renal. Pacientes tratados con semaglutida deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de deshidratación en relación con los eventos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

Pancreatitis aguda
Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender Rybelsus®; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento. Se debe tener precaución en aquellos pacientes con antecedentes de pancreatitis.

A falta de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación de las enzimas pancreáticas por sí solas no son un indicador de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia
Los pacientes tratados con Rybelsus® en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. Se puede disminuir el riesgo de hipoglucemia al reducir la dosis de sulfonilurea o insulina cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus®.

Retinopatía diabética
La mejora rápida en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, sin embargo, no pueden descartarse otras causas. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe hacer seguimiento a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar empeoramiento y tratarlos de acuerdo con las directrices clínicas.

Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad
En 10 estudios fase 3a, 5707 pacientes se expusieron a Rybelsus® solo o combinado con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento varió de 26 a 78 semanas.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náusea, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas
La tabla 2 enumera las reacciones adversas identificadas en todos los estudios en fase 3 (se describe en mayor detalle en la sección de datos de eficacia y seguridad clínica) y en informes posteriores a la comercialización en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Las frecuencias de las reacciones adversas (excepto las complicaciones de la retinopatía diabética, consulte la nota al pie de la Tabla 2) se basan en un grupo de los ensayos de fase 3a, sin incluir el ensayo de resultados cardiovasculares.

Las reacciones se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: (≥1/10);

frecuente: (≥1/100 a <1/10); poco frecuente (≥1/1000 a <1/100); raro (≥1/10000 a <1/1000) y muy raro (<1/10000). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de gravedad.

Tabla 2 Frecuencia de reacciones adversas de semaglutida oral

MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Desconocido
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibi-lidad[c]	Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y de nutrición.	Hipogluce-mia cuando se utiliza con insulina o Sulfonilur ea [a]	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros antidiabéticos orales[a] Disminución del apetito			
Desordenes oculares		Complicacion es de la retinopatía diabética[b]			
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca		
Trastornos gastrointestinal es	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofági co Flatulencia	Eructos Retraso en el vaciamiento gástrico	Pancreatiti s aguda	Obstrucción intestinal[e,f]
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga			

Tabla 2 Frecuencia de reacciones adversas de semaglutida oral

MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Desconocido
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución de peso		
Trastornos del sistema nervioso		Mareos	Disgeusia		

[a] Hipoglucemia definida como glucosa en sangre < 3,0 mmol/L o < 54 mg/dL.
[b] Complicaciones de la retinopatía diabética es un compuesto de la fotocoagulación retinal, tratamiento con agentes intravítreas, hemorragia vítrea y ceguera relacionada a la diabetes (poco frecuente). La frecuencia es basada en los resultados del estudio cardiovascular con semaglutida subcutánea, pero no puede ser excluido el riesgo de complicaciones de retinopatía diabética identificadas que también aplican para Rybelsus®
[c] Término agrupado que cubre también eventos adversos relacionados a hipersensibilidad tales como rash y urticaria.
[e] Reportes de fuentes post-comercialización,
[f] Término agrupado que abarca los TP obstrucción intestinal, íleo, obstrucción del intestino delgado

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Hipoglucemia
Se observó hipoglucemia severa, principalmente cuando se utilizó Rybelsus® con una sulfonilurea (< 0,1 % de los pacientes, < 0,001 eventos/paciente-año) o insulina (1,1 % de los pacientes, 0,013 eventos/paciente-año). Se observaron pocos episodios (0,1 % de pacientes, 0,001 eventos/ paciente-año) con Rybelsus® combinada con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales
Se presento náuseas en 15 %, diarrea en el 10 % y vómito en 7 % de pacientes cuando se trataron con Rybelsus®. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los eventos conllevaron a la suspensión del tratamiento en el 4 % de pacientes. Los eventos se informaron con más frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Pancreatitis aguda confirmada por adjudicaciones ha sido reportada en estudios fase 3a, semaglutida (< 0.1%) y el comparador (0,2%). En el estudio de desenlaces cardiovasculares, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue del 0,1% para semaglutida y del 0,2% para el placebo.

Complicaciones de retinopatía diabética
En un estudio clínico de 2 años con semaglutida subcutánea, en el que participaron 3297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes

tratados con semaglutida subcutánea (3,0 %), en comparación con el placebo (1,8 %). Esto fue observado en pacientes tratados con insulina con retinopatía diabética conocida. La diferencia de tratamiento aparece temprano y persisten a través del estudio. La evaluación sistémica de la complicación de la retinopatía diabética fue realizada solo en los resultados de los estudios clínicos con semaglutida subcutánea.

En los estudios clínicos con Rybelsus® de hasta 18 meses de duración que involucraron 6352 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se reportaron eventos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares de los pacientes tratados con semaglutida (4,2%) y el comparador (3,8%).

Descontinuación por causa de un evento adverso
La descontinuación del tratamiento por causa de eventos adversos fue del 9 % en pacientes tratados con Rybelsus®. Los eventos adversos más frecuentes que conllevaron a la descontinuación fueron gastrointestinales.

Aumento de la frecuencia cardíaca
Se ha observado un aumento de la frecuencia cardiaca con agonistas del recetor GLP-1. En los estudios de fase 3a, la media cambio de 0 a 4 latidos por minuto (lpm) con respecto a la línea base de 69 a 76 fue observado en pacientes tratados con Rybelsus®.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción
Los estudios in vitro demostraron una posibilidad muy baja de que semaglutida inhiba o induzca las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de medicamentos. Semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico, lo que puede influir en la absorción de otros medicamentos orales.

Efectos de Rybelsus® sobre otros medicamentos
***Tiroxina*.**
La exposición total (ABC) de tiroxina (ajustada a niveles endógenos) aumentó en 33 % tras la administración de una sola dosis de levotiroxina. La exposición máxima (Cmáx) permaneció sin cambios. Se debe considerar el monitoreo de los parámetros tiroideos cuando se tratan pacientes con Rybelsus® al mismo tiempo que con levotiroxina.

Warfarina y otros derivados de cumarina
Semaglutida no cambió el ABC o Cmáx de R- y S-warfarina siguiendo una dosis única de warfarina, y los efectos farmacodinámicos de warfarina medidos por la tasa normalizada internacional (INR) no fueron afectados de manera clínicamente relevante. Sin embargo, se han informado casos de disminución del INR durante el uso concomitante de acenocumarol y semaglutida. Al iniciar del tratamiento de semaglutida en pacientes con warfarina u otros derivados de cumarina, se recomienda monitorear frecuentemente la INR.

Rosuvastatina
El ABC de la rosuvastatina aumentó en un 41 % (IC 90 %: 24; 60) cuando se coadministra con semaglutida. Basado en el amplio índice terapéutico de rosuvastatina la magnitud de los cambios en la exposición no se considera clínicamente relevante.

Digoxina, anticonceptivos orales, metformina, furosemida
No se observaron cambios clínicamente relevantes en el ABC o Cmáx de digoxina, anticonceptivos orales (que contienen etinilestradiol y levonorgestrel), metformina o furosemida cuando se administra concomitantemente con semaglutida.

La interacción con medicamentos con baja biodisponibilidad (F:1%) no ha sido evaluada.

Efectos de otros medicamentos sobre Rybelsus®
Omeprazol
No se observaron cambios clínicamente significativos en el ABC o Cmáx de semaglutida cuando se administró con omeprazol.

En un ensayo que investiga la farmacocinética de semaglutida coadministrada con otras cinco (5) tabletas, el ABC de semaglutida disminuyó en un 34% y la Cmáx en un 32%. Esto sugiere que la presencia de múltiples tabletas en el estómago influye en la absorción de semaglutida si se administra al mismo tiempo. Después de administrar la semaglutida, los pacientes deben esperar 30 minutos antes de tomar otros medicamentos orales.

Interacción con alimentos
La ingesta concomitante de alimentos reduce la exposición de semaglutida (véase la sección *Método de administración*).

Poblaciones Especiales:
Pacientes adultos mayores (≥65 años).
No se requiere un ajuste de la dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes ≥75 años es limitada (Ver sección Información preclínica).

Género
No se requiere un ajuste de la dosis según el género.

Raza y etnia
No se requiere un ajuste de la dosis según la raza o etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática
No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa

es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida (Ver sección de *datos farmacocinéticos*).

Pacientes con insuficiencia renal
No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida (Ver sección de *datos farmacocinéticos*).

Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad reproductiva
Se recomienda que las mujeres en edad reproductiva utilicen anticonceptivos cuando son tratadas con Rybelsus®.

Embarazo
Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (véase *Información de seguridad Pre-Clínica*). Existen datos limitados respecto al uso de semaglutida en mujeres embarazadas. Por lo tanto, Rybelsus® no debe utilizarse durante el embarazo. Se recomienda que las mujeres en edad reproductiva utilicen anticonceptivos cuando son tratadas con Rybelsus®. Si una paciente desea quedar en embarazo o si se produce el embarazo, Rybelsus® debe suspenderse.
Rybelsus® debe suspenderse mínimo 2 meses antes del embarazo planeado a causa de la vida media prolongada.

Lactancia
No se encontraron concentraciones medibles de semaglutida en la leche materna de mujeres en período de lactancia. El salcaprozato sódico estaba presente en la leche materna y algunos de sus metabolitos se excretaron en la leche materna a concentraciones bajas. Dado que no es posible excluir los riesgos para el lactante, no se debe usar Rybelsus durante el período de lactancia.

Fertilidad
Se desconoce el efecto de semaglutida sobre la fertilidad en humanos. Semaglutida no afectó la fertilidad en ratas macho. En ratas hembra, se observó un amento en la longitud del ciclo estral y una pequeña reducción en el número de ovulaciones a dosis asociadas con pérdidas de peso maternales.

Efectos en conducción o manejo de maquinaria:
Rybelsus® no influye o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir u operar maquinaria. Sin embargo, se pueden presentar mareos principalmente durante el aumento escalonado de la dosis. Manejar u operar maquinaria debe hacerse con cuidado si sufre de mareo.

Cuando se utiliza combinada con sulfonilurea o insulina, los pacientes deben recibir asesoría para tomar precauciones con el fin de evitar hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas.

Vía de administración: Rybelsus® es una tableta para uso oral una vez al día. Rybelsus® debe tomarse con el estómago vacío. Esta debe tragarse entera con máximo medio vaso de agua, que equivale a 120 ml. No divida, macere ni mastique la tableta. Espere al menos 30 minutos antes de su primera comida o bebida del día o para tomar otros medicamentos orales. Esperar menos de 30 minutos puede disminuir la absorción de semaglutida.

Dosificación y Grupo etario:
Esquema posológico
La dosis inicial de Rybelsus® es de 3 mg una vez al día por un (1) mes. Luego de un (1) mes, se debe aumentar la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 7 mg una vez al día. Después de al menos un mes con una dosis de 7 mg una vez al día, la dosis puede aumentarse a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día para mejorar aún más el control glucémico.

La dosis única diaria máxima recomendada de Rybelsus® es de 14 mg. No se ha estudiado la administración de dos tabletas de 7 mg para lograr el efecto de una dosis de 14 mg y, por lo tanto, no se recomienda.

Se encuentran disponibles diferentes formulaciones de las tabletas de Rybelsus®. Las dosis bioequivalentes (=) se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Dosis bioequivalentes de las formulaciones de Rybelsus®

Dosis	Una tableta	Bioequivalente a	Una tableta
Dosis inicial	1,5 mg	=	3 mg
Dosis de mantenimiento	4 mg	=	7 mg
	9 mg	=	14 mg

La dosis inicial de Rybelsus® es de 1,5 mg o 3 mg una vez al día durante un mes. Después de un mes, la dosis se debe aumentar a una dosis de mantenimiento de 4 mg o 7 mg una vez al día. Después de al menos un mes con una dosis de 4 mg o 7 mg una vez al día, la dosis se puede aumentar a una dosis de mantenimiento de cualquiera 9 mg o 14 mg una vez al día para mejorar aún más el control glucémico.

Las dosis únicas diarias de mantenimiento recomendadas son de 4 mg o 7 mg, 9 mg o 14 mg, y la dosis máxima recomendada de Rybelsus® es de 14 mg (bioequivalente a 9 mg). Las dosis de 1,5 mg y 3 mg están indicadas para el inicio del tratamiento (dosis inicial) y no están indicadas para el control glucémico.

No se debe tomar más de una tableta para lograr el efecto de una dosis más alta.

Rybelsus® puede ser usado como monoterapia o en combinación con uno o más medicamentos hipoglucemiantes (Ver sección de *datos de eficacia y seguridad clínica*).

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) o tiazolidinediona, se puede continuar con la dosis actual de metformina y/o SGLT2i/tiazolidinediona.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (Ver *sección de precauciones y advertencias*).

No se requiere el auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de Rybelsus®. Es necesario realizar un auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina, especialmente cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus® y se reduce la insulina. Se recomienda un enfoque escalonado para la reducción de la insulina.

Sobredosis
Los efectos de la sobredosis de semaglutida en estudios clínicos puede asociarse con trastornos gastrointestinales. En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento paliativo adecuado de acuerdo con los signos y síntomas clínicos del paciente. Un periodo prolongado de observación y tratamiento de los síntomas puede ser necesario, teniendo en cuenta la larga vida media de semaglutida de aproximadamente 1 semana. No existe un antídoto para la sobredosis con semaglutida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A10BJ06	SEMAGLUTIDA	TABLETA	9 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS v9 y la información para prescribir versión CCDS v9 allegado mediante Radicado 20241337315.

En cuanto a la solicitud de Declaración de nueva entidad química, la Sala encuentra que el principio activo semaglutida se encuentra en Normas Farmacológicas y no hace parte de las excepciones enumeradas en el parágrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002; por tanto, a la luz del precitado Decreto se recomienda negar la declaración de nueva entidad química.

En cuanto a la solicitud de inclusión semaglutida en el listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, la Sala recomienda la inclusión del principio activo semaglutida tableta 1.5 mg, 4 mg y 9 mg y el comparador de referencia es (Rybelsus®) de Novo Nordisk.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 9.1 del producto RYBELSUS 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.

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

3.6 MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 XOLAIR ® SOLUCIÓN INYECTABLE 150mg /1mL

Expediente : 20104049
Radicado : 20241290654
Fecha : 12/11/2024
Interesado : NOVARTIS PHARMA AG

Composición:
Solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada de 1 mL contiene 150 mg de omalizumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Asma alérgica
Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSC-PN)
Xolair está indicado como tratamiento suplementario con corticoesteroides intranasales (CIN) para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) con RSC-PN severa en los que el tratamiento con CIN no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Urticaria espontánea crónica
Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 11 de diciembre de 2019 allegado mediante radicado 20241290654.
- Información para prescribir versión 11 de diciembre de 2019 allegado mediante radicado 20241290654.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20241290654, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica para actualización del registro sanitario por migración normativa a Decreto 1782 de 2014 para omalizumab solución inyectable en jeringa precargada de 150 mg / 1 mL (Xolair® solución inyectable 150 mg /1mL) que tiene aprobadas las indicaciones 1) "Asma alérgica. Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados; 2) Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSC-PN). Xolair está indicado como tratamiento suplementario con corticoesteroides intranasales (CIN) para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) con RSC-PN severa en los que el tratamiento con CIN no proporciona un control adecuado de la enfermedad; y 3) Urticaria espontánea crónica. Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos". Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para

prescribir versión 11 de diciembre de 2019, allegados mediante Radicado 20241290654.

El interesado allega información para el medicamento omalizumab (Xolair®) solución inyectable, 150 mg/mL con fines de actualización de registro sanitario.

La revisión de la información de farmacovigilancia presentada, incluyendo el PSUR correspondiente al periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2023, no evidencia nuevas señales de seguridad ni modificaciones del perfil beneficio-riesgo previamente establecido para omalizumab. Asimismo, no se reportan nuevas alertas de seguridad.

Las indicaciones solicitadas corresponden a las previamente aprobadas para el producto de la referencia, según lo consignado en el Acta No. 19 de 2021 de la SEMNNIMB. Asimismo, el IPP y el inserto aportados son consistentes con la información previamente autorizada (versión 11/2019).

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la actualización del registro sanitario de Xolair® (omalizumab) solución inyectable 150 mg/1 mL.

Composición:
Solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada de 1 mL contiene 150 mg de omalizumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Asma alérgica
Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSC-PN)
Xolair está indicado como tratamiento suplementario con corticoesteroides intranasales (CIN) para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) con RSC-PN severa en los que el tratamiento con CIN no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Urticaria espontánea crónica
Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes (véase el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN - Excipientes).

Precauciones y advertencias:
Reacciones alérgicas
Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Desde la comercialización del producto se han registrado anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de 2 horas, y la mayoría se produjeron en las tres primeras administraciones de Xolair. Por consiguiente, las tres primeras administraciones debe hacerlas un profesional sanitario o realizarse bajo su supervisión. Los antecedentes de anafilaxia sin relación con el omalizumab pueden ser un factor de riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair. Por ello, en los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, Xolair debe administrarlo un profesional sanitario que tenga a la mano medicamentos con los cuales tratar cualquier reacción anafiláctica que pueda presentarse luego de la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, contacte al médico de inmediato.

Al igual que sucede con todos los anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, en casos raros los pacientes pueden generar anticuerpos contra el omalizumab (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros de enfermedad del suero y otras reacciones afines, que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III. Estas reacciones comienzan típicamente de 1 a 5 días después de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgia, erupción (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno. Hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.
Parasitosis
La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 en 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario ejercer cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando viajen a zonas

donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, debe contemplarse la interrupción del tratamiento con Xolair.

Generales
Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni del estado asmático.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe ejercer cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

En el asma alérgica o los pólipos nasales no se recomienda interrumpir bruscamente los corticoesteroides inhalados o sistémicos después de iniciar el tratamiento con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.

Jeringa precargada, personas sensibles al látex
El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Interacciones:
Las enzimas del citocromo P450, las bombas de expulsión y los mecanismos de unión a proteínas no contribuyen a la depuración del omalizumab, de modo que la probabilidad de que ocurran interacciones farmacológicas es reducida. No se han realizado estudios formales de interacción de Xolair con medicamentos o vacunas.

No hay motivos farmacológicos para esperar interacciones entre el omalizumab y los medicamentos comúnmente prescritos contra el asma, los pólipos nasales o la UEC.

Asma alérgica
En los estudios clínicos, Xolair se utilizó normalmente asociado a corticoesteroides inhalados y orales, agonistas β2 inhalados de acción rápida o prolongada, modificadores de los leucotrienos, teofilina y antihistamínicos orales. No hubo

indicios de que esos antiasmáticos habituales afectasen la seguridad de Xolair. Se dispone de escasos datos sobre el uso de Xolair combinado con la inmunoterapia específica (terapia de hiposensibilización).

Pólipos nasales
En los estudios clínicos, Xolair se utilizó asociado a un aerosol de mometasona intranasal, de acuerdo al protocolo. Entre las medicaciones concomitantes que se usaron frecuentemente se encuentran otros corticoesteroides intranasales, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas de los receptores de leucotrienos, adrenérgicos/simpaticomiméticos y anestésicos locales nasales. No hubo indicios de que estos medicamentos usados habitualmente para los pólipos nasales afectasen la seguridad de Xolair.

Urticaria espontánea crónica
En los estudios clínicos de la UEC, Xolair se administró junto con antihistamínicos (anti-H1 o anti-H2) y antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL). No hubo indicios de que el perfil toxicológico del omalizumab administrado con esos medicamentos fuera distinto del ya descrito en pacientes con asma alérgica. Además, un análisis farmacocinético poblacional no reveló ningún efecto importante de los anti-H2 y los ARL en la farmacocinética del omalizumab (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Reacciones adversas:

Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y las reacciones en la zona de inyección (como dolor, hinchazón, eritema y prurito en la zona de inyección). En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a < 12 años, las reacciones adversas más frecuentes fueron la cefalea, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos
La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en todos los pacientes con asma alérgica tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (de ≥1/100 a < 1/10), infrecuentes (de ≥1/1 000 a < 1/100), raras (de ≥1/10 000 a < 1/1 000, y muy raras (<1/10 000).

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos del asma alérgica

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes	**Faringitis**
Raras	**Parasitosis**
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras	**Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento**
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	**Cefalea****
Infrecuentes	**Mareo, somnolencia, parestesias, síncope**
Trastornos vasculares	
Infrecuentes	**Hipotensión postural, rubefacción**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	**Tos, broncoespasmo alérgico**
Raras	**Edema laríngeo**
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	**Dolor en la zona superior del abdomen***
Infrecuentes	**Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	**Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad**
Raras	**Angioedema**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	**Pirexia (fiebre)***
Frecuentes	**Reacciones en la zona de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón**
Infrecuentes	**Aumento de peso, fatiga (cansancio), brazos hinchados, enfermedad de tipo gripal**

***: En niños de 6 a <12 años.**
****: Muy frecuente en niños de 6 a <12 años.**

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en el grupo del tratamiento activo fueron muy similares a las observadas en el grupo de referencia.

Pólipos nasales
Resumen del perfil toxicológico
Los datos que se describen a continuación provienen de dos estudios comparativos con placebo realizados en pacientes mayores de 18 años. En estos estudios, los pacientes recibieron placebo o Xolair en dosis de entre 150 y 600 mg cada 2 o 4 semanas. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con mometasona intranasal. El perfil toxicológico observado en los pacientes con pólipos nasales concordó con el observado en el asma alérgica y la UEC. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>3%), que fueron más frecuentes en comparación con el placebo, se muestran en la Tabla 6.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos La Tabla 6 recoge las reacciones adversas registradas durante los estudios clínicos en todos los pacientes con pólipos nasales tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (de ≥1/100 a <1/10), infrecuentes (de ≥1/1000 a <1/100), raras (de ≥1/10 000 a <1/1000), y muy raras (<1/10 000).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de pólipos nasales

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios 1 y 2 de pólipos nasales con omalizumab, agrupados		Categoría de frecuencia
	Placebo N=130	Omalizumab N=135	
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	7 (5,4%)	11 (8,1%)	Frecuentes
Mareo	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	2 (1,5%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales			
Dolor en la zona superior del abdomen	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Reacciones en la zona de inyección (reacciones en la zona de inyección, reacción relacionada con la inyección, dolor en la zona de inyección)	2 (1,5%)	7 (5,2%)	Frecuentes

Urticaria espontánea crónica
Resumen del perfil toxicológico
En 975 pacientes con UEC se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab administrado en dosis de 75, 150 y 300 mg cada 4 semanas. De estos pacientes, 242 recibieron placebo. Recibieron omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas 733 pacientes, y 490 pacientes lo recibieron durante plazos de hasta 24 semanas. A su vez, 175 y 412 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 12 semanas y 87 y 333 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 24 semanas con las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y la nasofaringitis.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)

La Tabla 7 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en ≥1% de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia ≥2 puntos porcentuales mayor en cualquier grupo del omalizumab que en el grupo del placebo) descritas con las dosis recomendadas (150 y 300 mg) en los tres estudios de fase III combinados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (de ≥1/100 a <1/10), frecuentes (de ≥1/100 a <1/10), infrecuentes (de ≥1/1000 a <1/100), raras (de ≥1/10 000 a <1/1000), y muy raras (<1/10 000).

Tabla 7 Reacciones adversas registradas en la base de datos de seguridad de los ensayos de urticaria espontánea crónica combinados (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g con omalizumab combinados			Categoría de frecuencia
	Placebo N = 242	150 mg N = 175	300 mg N = 412	
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuentes
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuentes
Infección vírica del tracto respiratorio alto	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuentes

Otros eventos notificados en cualquier momento del período de tratamiento del día 1 a la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplían los criterios de reacción adversa:

***Infecciones e infestaciones*:**
infección del tracto respiratorio superior (placebo: 3,1%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 5,7%), infección del tracto urinario (placebo: 1,8%; 150 mg: 4,6%; 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso:
cefalea sinusal (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,3%).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
mialgia (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%), dolor en una extremidad (placebo: 0%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%), dolor musculoesquelético (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%).

***Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*:**
pirexia (placebo: 1,2%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%).

Reacciones en la zona de inyección:
durante los estudios, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el omalizumab que en los tratados con el placebo (300 mg: 2,7%; 150 mg: 0,6%; placebo: 0,8%) y consistieron en hinchazón, eritema, dolor, moretones, comezón, hemorragia y urticaria.

Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)
Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas desde la comercialización de Xolair. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:

Trastornos del sistema inmunitario **(véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES): Anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.**

***Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*: Alopecia.**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: **Trombocitopenia idiopática severa.**

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: **Síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangitis).**

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Artralgia, mialgia, hinchazón articular.**

Descripción de las reacciones adversas de interés especial
Anafilaxia
En las notificaciones posteriores a la comercialización se estimó un 0,2% de frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair teniendo en cuenta la cifra total de reacciones anafilácticas observadas a partir de una exposición calculada de más de 500 000 años-paciente.

Trombocitopenia
En los ensayos clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la

hemoglobina. No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se han notificado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

Parasitosis
En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Descripción de las reacciones adversas de interés especial
Anafilaxia
En las notificaciones posteriores a la comercialización se estimó un 0,2% de frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair teniendo en cuenta la cifra total de reacciones anafilácticas observadas a partir de una exposición calculada de más de 500 000 años-paciente.

Trombocitopenia
En los ensayos clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se han notificado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

Parasitosis
En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Descripción de eventos adversos seleccionados
En pacientes tratados con Xolair se han notificado los eventos adversos que figuran a continuación, aunque no se ha confirmado su relación de causalidad con el empleo de Xolair.

Cánceres
En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de referencia. Los casos observados eran

infrecuentes (<1/100) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de referencia. En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a 2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de cánceres primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62; 1,13). En otro análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, en los que participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia por 1000 años-paciente fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cánceres observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

No hubo casos de cáncer en los pacientes de 6 a <12 años tratados con omalizumab en los ensayos clínicos, y en el grupo de referencia solo hubo un caso de cáncer.

Accidentes tromboembólicos arteriales
En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA por 1000 años paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear.
Embarazo.
Resumen de los riesgos
No se han realizado estudios clínicos comparativos con Xolair en mujeres embarazadas. En un estudio prospectivo de registro de embarazadas (EXPECT) realizado con 250 asmáticas embarazadas tratadas con Xolair, la prevalencia de anomalías congénitas importantes observadas (8,1%) fue análoga a la observada en

pacientes con características patológicas equivalentes (asma moderada o severa) (8,9%). No obstante, debido a las limitaciones metodológicas (diseño sin aleatorización y posibles diferencias entre la población del registro y el grupo comparativo), este estudio no permite confirmar con seguridad la ausencia de riesgos (véase el epígrafe Datos en seres humanos). Las IgG atraviesan la barrera placentaria. En los estudios de reproducción animal realizados con macacos de Java no se observaron indicios de daño fetal luego de la administración subcutánea de omalizumab en dosis que, en términos de mg/kg, eran equivalentes a hasta aproximadamente 8 veces la dosis humana máxima recomendada (DHMR) de 8,75 mg/kg/sem (véase el epígrafe Datos en animales).

Consideraciones clínicas
***Riesgo materno y embriofetal derivado de la enfermedad*:**
Los datos indican que las mujeres con control asmático insuficiente o moderado presentan mayor riesgo de preeclampsia (madre) y de nacimiento prematuro, bajo peso al nacer y peso bajo para la edad gestacional (neonato). En las embarazadas debe vigilarse estrechamente el grado de control asmático y deben hacerse los ajustes necesarios del tratamiento para mantener un control óptimo.

Datos
Datos en seres humanos
En un estudio prospectivo de registro de embarazadas (EXPECT) llevado a cabo en los Estados Unidos entre 2006 y 2018 se incluyó a 250 asmáticas embarazadas tratadas con Xolair. La exposición a Xolair se produjo en el primer trimestre del embarazo en 246 de esas mujeres, y el 78,4% (196/250) de las participantes recibieron Xolair al menos una vez en cada uno de los tres trimestres del embarazo. La mediana general de duración de la exposición fue de 8,7 meses. Las frecuencias observadas en el estudio EXPECT para determinados subgrupos de madres y lactantes se compararon con las frecuencias (con ajustes por edad) observadas en una cohorte externa de características patológicas equivalentes integrada por 1153 asmáticas embarazadas (que no habían recibido Xolair) extraídas de bases de datos médicos de residentes en la provincia canadiense de Quebec, a la cual se denominó «cohorte de comparación externa de Quebec» (QECC).

En los lactantes del estudio EXPECT que se compararon con los de la cohorte QECC (n = 223), la prevalencia de anomalías congénitas importantes (8,1%) fue análoga a la observada en los lactantes de la cohorte QECC (8,9%). El 99,1% de las gestaciones del estudio EXPECT que se compararon con las de la cohorte QECC (n = 230) terminaron en nacimientos vivos, proporción equivalente a la de las gestaciones de la cohorte QECC (99,3%).
En un subestudio del estudio EXPECT se analizaron las cifras de plaquetas de 51 lactantes nacidos de mujeres que habían recibido Xolair, y todas estuvieron dentro del intervalo de la normalidad.

Datos en animales

Se han estudiado los efectos del omalizumab en la reproducción de macacos de Java. Dosis subcutáneas de omalizumab de hasta 75 mg/kg/sem (por lo menos 8 veces superiores a la DHMR de 8,75 mg/kg/sem durante un período de 4 semanas) no indujeron toxicidad materna o embrionaria ni teratogenia cuando se administraron durante la organogénesis, ni tampoco efectos adversos sobre el crecimiento fetal o neonatal cuando se administraron durante la fase final de la gestación, el parto y la lactancia.

El tratamiento de primates no humanos con dosis de omalizumab superiores a la dosis clínica se ha asociado a una reducción de las plaquetas sanguíneas dependiente de la edad, y los animales jóvenes presentaron una sensibilidad relativa mayor. En estudios de la reproducción efectuados en macacos de Java no se apreciaron signos clínicos de trombocitopenia (p. ej., púrpura) en los neonatos nacidos de madres que habían recibido dosis de omalizumab de hasta 75 mg/kg/sem; no obstante, no se determinó el número de plaquetas en estas crías.

Lactancia

Resumen de los riesgos

Aunque no se ha investigado la presencia de omalizumab en la leche materna humana tras administrar Xolair, las IgG están presentes en ella y, por consiguiente, cabe esperar que el omalizumab también lo esté. Como indicador indirecto del desarrollo del sistema inmunitario tras la exposición al omalizumab durante el embarazo o la lactancia se analizó la frecuencia de infecciones del lactante observadas en el estudio EXPECT. La mayoría de los lactantes de la población de análisis principal (77,5%, 186/240) recibieron lactancia materna. Se observaron eventos adversos graves (EAG) catalogados como «infecciones e infestaciones» en el 11,4% (5/44) de los lactantes que no recibieron lactancia materna, el 10,4% (16/154) de los que estuvieron expuestos a Xolair a través de la lactancia materna y el 12,5% (4/32) de los que recibieron lactancia materna, pero no estuvieron expuestos a Xolair a través de ella. El estudio tiene limitaciones metodológicas, como por ejemplo el diseño sin aleatorización.

Deben tenerse en cuenta los beneficios de la lactancia materna sobre el desarrollo y la salud del bebé, la necesidad clínica de Xolair para la madre y los posibles efectos adversos que pudiera presentar el bebé amamantado como consecuencia del omalizumab o de la enfermedad subyacente de la madre.

Datos en animales

Se valoró la presencia del omalizumab en la leche de las hembras de macacos de Java que habían recibido dosis subcutáneas de 75 mg/kg/sem. Las concentraciones séricas de omalizumab en las crías tras la exposición intrauterina y 28 días de lactancia variaban entre un 11% y un 94% de la concentración sérica materna. Las

concentraciones lácteas de omalizumab eran un 0,15% de la concentración sérica materna.

Mujeres y varones con capacidad de procrear
No existen recomendaciones especiales para las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

Infertilidad
No se tienen datos sobre los efectos del omalizumab en la fecundidad humana. En los estudios preclínicos especialmente diseñados para estudiar la fecundidad en macacos de Java adultos, como son los de apareamiento, no se observó un menoscabo de la fecundidad en los machos o hembras que recibieron dosis subcutáneas repetidas de omalizumab de hasta 75 mg/kg/sem.

Vía de administración: Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:
Posología en el asma alérgica y los pólipos nasales Se aplican los mismos principios posológicos para el asma y los pólipos nasales. La dosis adecuada y la frecuencia de administración de Xolair para estas afecciones se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes con un ensayo comercial de IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en una a cuatro inyecciones en cada administración. Véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis y las Tablas 3 y 4 para la determinación de la dosis. Para administrar dosis de 225, 375 o 525 mg se puede utilizar Xolair 150 mg combinado con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de dosificación.

Tabla 1 **Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración**

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg[a]	150 mg[b]		
75	1[c]	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1[c]	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1[c]	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1[c]	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

Tabla 1 **Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración**

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg[a]	150 mg[b]		

[a] 0,6 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 75 mg).
[b] 1,2 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 150 mg).
[c] O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

Tabla 2 **Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración**

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg[a]	150 mg[b]		
75	1[c]	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1[c]	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1[c]	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1[c]	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos

En los ensayos clínicos del asma alérgica se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

En los ensayos clínicos de pólipos nasales, se observaron cambios en la puntuación para pólipos nasales (PPN) y la puntuación de congestión nasal (PCN) ya en la primera evaluación a las 4 semanas. La necesidad de mantener el tratamiento se debe reevaluar periódicamente en función de la severidad de la enfermedad y el nivel de control de síntomas del paciente.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados.

Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo interrumpido. Por consiguiente, a la hora de determinar las dosis no resulta útil reanalizar las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair. La determinación de la dosis tras interrupciones del tratamiento inferiores a un año de duración debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al

determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante por lo menos un año, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis. Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).

Tabla 3 **ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas**

	Peso corporal (kg)									
IgE basal (UI/ml)	≥20 25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80 90	>90 125	>125 150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100 - 200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
> 200 – 300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
> 300 – 400	225	225	300	300	450	450	600	600		
> 400 – 500	225	300	450	450	600	600				
> 500 – 600	300	300	450	600	600					
> 600 - 700	300		450	600		ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 4.				

*En los ensayos clínicos pivotales de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg de peso corporal.

Tabla 4 **ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas**

	Peso corporal (kg)										
IgE basal (UI/ml)	≥20 25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80 90	>90 125	>125 150	>150 200
>30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3										225
>100-200											375
>200-300										375	525
>300-400									450	525	
>400-500							375	375	525	600	
>500-600						375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525			
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
>800-900	225	225	300	375	450	525	600				
>900-1000	225	300	375	450	525	600					
>1000-1100	225	300	375	450	600		No hay datos suficientes para recomendar una dosis				
>1100-1200	300	300	450	525	600						
>1200-1300	300	375	450	525							
>1300-1500	300	375	525	600							

*En los ensayos clínicos pivotales de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg ni más de 150 kg de peso corporal.

Posología en la urticaria espontánea crónica

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis

clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de IgG, incluida la degradación (de la IgG) en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática puedan alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a estos pacientes (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes pediátricos
En el asma alérgica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.

En los pólipos nasales, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 18 años.

En la UEC, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)
Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

Modo de administración
Polvo y disolvente para solución inyectable
Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

La experiencia con la autoadministración de Xolair polvo y disolvente para solución inyectable es escasa, por lo que esta formulación solo debe administrarla un profesional sanitario.

Las instrucciones completas de uso figuran en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

Jeringa precargada
Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

A partir de la cuarta administración (inclusive), si el médico lo considera apropiado, los pacientes sin antecedentes de anafilaxia pueden inyectarse Xolair ellos mismos

o recibir la inyección por parte de un cuidador (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). El paciente o el cuidador deberán haber recibido capacitación sobre la técnica correcta de inyección y sobre el reconocimiento de los primeros signos y síntomas de reacción alérgica grave.

Se debe explicar a los pacientes o cuidadores que inyecten toda la cantidad de Xolair según las instrucciones de uso que figuran en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

Sobredosis
No se han notificado casos de sobredosis. No se ha determinado la dosis tolerada máxima de Xolair. Se han administrado dosis únicas intravenosas de hasta 4000 mg a pacientes sin que se apreciaran signos de toxicidad limitante de la dosis. La mayor dosis acumulada que se administró a pacientes fue de 44 000 mg en 20 semanas y esa dosis no produjo ningún efecto adverso agudo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión 2022-PSBGLC-1296-s v4.2 de junio 2023 allegados mediante Radicado 20251368281.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 17 del producto XOLAIR 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.

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

3.6.2 RHOPHYLAC® 300

Expediente : 19975089
Radicado : 20241302903
Fecha : 22/11/2024
Interesado : CSL BEHRING AG

Composición:
Inmunoglobulina humana anti-D*.
Cada 2 mL de solución en una jeringa prellenada contienen: 1500 UI (300 µg) de inmunoglobulina G (IgG) humana anti-D, lo que representa una concentración de 750 UI (150 µg) por mL.
*Producido a partir de plasma de donantes humanos.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Profilaxis de la inmunización Rh (D) en mujeres Rh (D) negativas

- Profilaxis preparto:
  - Profilaxis preparto planificada
  - Aborto o amenaza de aborto, embarazo ectópico o mola hidatiforme
  - Hemorragia transplacentaria (HTP) como consecuencia de una hemorragia preparto (HPP), amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas o procedimientos de manipulación obstétrica, como versión cefálica externa o en trauma abdominal.
- Profilaxis postparto:
  - Parto de bebés Rh(D) positivos (D, Ddébil, Dparcial)

Se asume un embarazo Rh (D) incompatible si el feto/bebé es Rh (D) positivo o Rh (D) desconocido, o si el padre es Rh (D) positivo o Rh (D) desconocido.

Tratamiento de personas Rh (D) negativas después de recibir transfusiones incompatibles de sangre Rh (D) positiva u otros productos que contengan eritrocitos

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

- Evaluación farmacológica
- Información para Prescribir versión OCTUBRE DE 2019 allegado mediante radicado 20241302903

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

mediante Radicado 20241302903 se solicita evaluación farmacológica por modificación de cambios normativos de medicamentos biológicos para Inmunoglobulina humana anti-D Cada 2 mL de solución en una jeringa prellenada contienen: 1500 UI (300 µg) de inmunoglobulina G (IgG) humana anti-D, lo que representa una concentración de 750 UI (150 µg) por mL solución inyectable (Rhophylac®). así mismo, solicita aprobación de información para prescribir versión OCTUBRE DE 2019 allegado mediante Radicado 20241302903.

Como soporte presenta expediente completo que incluye toda la información que dieron lugar a la aprobación de las indicaciones vigentes.

Adicionalmente, presenta reporte PSUR marzo 2022, refiere un amplio uso desde su comercialización, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad.

Composición:
Inmunoglobulina humana anti-D*.

Cada 2 mL de solución en una jeringa prellenada contienen: 1500 UI (300 µg) de inmunoglobulina G (IgG) humana anti-D, lo que representa una concentración de 750 UI (150 µg) por mL.
***Producido a partir de plasma de donantes humanos.**

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Profilaxis de la inmunización Rh (D) en mujeres Rh (D) negativas

- **Profilaxis preparto:**
  - **Profilaxis preparto planificada**
  - **Aborto o amenaza de aborto, embarazo ectópico o mola hidatiforme**
  - **Hemorragia transplacentaria (HTP) como consecuencia de una hemorragia preparto (HPP), amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas o procedimientos de manipulación obstétrica, como versión cefálica externa o en trauma abdominal.**
- **Profilaxis postparto:**
  - **Parto de bebés Rh(D) positivos (D, Ddébil, Dparcial)**

Se asume un embarazo Rh (D) incompatible si el feto/bebé es Rh (D) positivo o Rh (D) desconocido, o si el padre es Rh (D) positivo o Rh (D) desconocido.

Tratamiento de personas Rh (D) negativas después de recibir transfusiones incompatibles de sangre Rh (D) positiva u otros productos que contengan eritrocitos

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de Rhophylac (véase la sección "Composición cualitativa y cuantitativa"). Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas. La administración intramuscular está contraindicada en pacientes con trombocitopenia grave u otros trastornos de la hemostasia.

Precauciones y advertencias:
Después del parto, la administración de inmunoglobulina anti-D se debe realizar a la madre. No debe administrarse al neonato.
El producto no debe utilizarse en pacientes Rh (D) positivos ni en los pacientes ya inmunizados contra el antígeno Rh (D).

Hipersensibilidad / Anafilaxia
Pueden presentarse reacciones alérgicas a la inmunoglobulina anti-D incluso en pacientes que hayan tolerado administraciones previas. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos prematuros de una reacción de hipersensibilidad, que incluyen urticaria, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. El tratamiento requerido, dependerá de la naturaleza y gravedad del efecto adverso. En caso de choque anafiláctico, deberá cumplirse con las normas médicas vigentes para el tratamiento. En caso de presentarse síntomas de reacciones alérgicas o anafilácticas se interrumpirá la administración de inmediato.

La concentración de IgA en Rhophylac es inferior al límite de detección de 5 µg/ml. Sin embargo, el producto puede contener trazas de IgA. Aunque la inmunoglobulina anti-D se ha utilizado con éxito en el tratamiento de pacientes con deficiencia selectiva de IgA, debe considerarse que estos pacientes podrían desarrollar anticuerpos contra la IgA, pudiéndose presentar reacciones anafilácticas después de la administración de componentes sanguíneos que contengan IgA. Por lo tanto, el médico responsable del tratamiento debe evaluar el beneficio del tratamiento con Rhophylac frente al riesgo potencial de desarrollar reacciones de hipersensibilidad.

Reacciones hemolíticas
Los pacientes con una transfusión incompatible que reciban altas dosis de inmunoglobulina anti-D deben ser clínicamente supervisados, y sus parámetros biológicos determinados debido al riesgo de una reacción hemolítica.

Obesidad
Se han observado casos en los que la administración intramuscular de Rhophylac a pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥30 se asocia a un riesgo de falta de eficacia. Por este motivo, debe considerarse la administración intravenosa en el caso de los pacientes con un IMC ≥30.

Seguridad de patógenos

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de donantes, el análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para inactivar/eliminar los virus de forma eficaz. A pesar de esto, no se puede excluir completamente la posibilidad de que se transmitan agentes infecciosos al administrar medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos. Esto incluye también virus y otros agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Estas medidas se consideran eficaces para virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). Estas medidas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos, como el de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas revela ausencia de transmisión del virus de la hepatitis A o el parvovirus B19, por lo que se asume que el contenido de anticuerpos representa una contribución importante a la seguridad viral.

A fin de mantener la trazabilidad del producto, es altamente recomendable dejar constancia del nombre del medicamento y número de lote administrado cada vez que se administre Rhophylac a un paciente.

Interacciones:
Vacunas de virus vivos atenuados
La inmunización activa con vacunas de virus vivos (p. ej., paperas, sarampión, rubéola o varicela) deberá posponerse hasta 3 meses después de la última administración de inmunoglobulina anti-D, ya que puede disminuir la eficacia de estas vacunas. Si se debe administrar inmunoglobulina anti-D de 2 a 4 semanas después de la vacunación con virus vivos, la eficacia de estas vacunas puede disminuir.

Interferencia con pruebas serológicas
Después de la administración de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de los distintos anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede dar lugar a falsos positivos en pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, como A, B, Rh (C), Rh (D) puede interferir en algunos análisis serológicos para anticuerpos eritrocitarios como el de antiglobulina (prueba de Coombs), especialmente en los neonatos Rh (D) positivos cuyas madres hayan recibido profilaxis antes del parto.

Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad

Con la administración intramuscular de inmunoglobulinas anti-D se puede presentar dolor local y molestia en el lugar de la administración.

Lista tabulada de reacciones adversas
Las siguientes reacciones adversas se han reportado a partir de 592 pacientes participantes en ensayos clínicos, así como en la experiencia posterior a la comercialización. La siguiente tabla muestra un resumen categorizado según la clasificación de órganos y sistemas definida en el MedDRA (COS y término preferido). La frecuencia de cada reacción se ha evaluado de acuerdo con los siguientes criterios: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1 000), muy raras (<1/10 000).

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa (RA)	Frecuencia de la RA
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, choque anafiláctico	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Rara
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción cutánea, eritema, prurito	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, malestar general, escalofrío	Poco frecuente
	Lugar de la inyección: hinchazón, dolor, eritema, induración, calor, prurito, erupción	Rara

Se han presentado reportes espontáneos de hemólisis intravascular grave con la administración intravenosa de anti-D a pacientes con PTI, Rh (D) positivos. También se ha reportado hemolisis con resultado de fallecimiento. Se desconoce la frecuencia exacta de esta reacción adversa.

Para consultar la información de seguridad con respecto a los agentes transmisibles, ver la sección «Advertencias y precauciones».

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite el monitoreo continuo de la relación riesgo / beneficio del

medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

SOBREDOSIS
No se dispone de datos sobre la sobredosificación y sus consecuencias son desconocidas.

Vía de administración: Inyección intravenosa o intramuscular.

Dosificación y Grupo etario:
Posología:
Los esquemas posológicos que se recomiendan están basados en los ensayos clínicos con Rhophylac. Sin embargo, deberán considerarse las guías médicas locales para el uso de IgG anti-D de cada país.

Se debe determinar la dosis de inmunoglobulina anti-D conforme al nivel de exposición a eritrocitos (Eritro) Rh (D) positivos y basado en el conocimiento de que 0,5 ml de eritrocitos empacados Rh (D) positivos o 1 ml de sangre Rh (D) positiva se neutraliza en aproximadamente 10 µg (50 UI) de inmunoglobulina anti-D.

Profilaxis de la inmunización Rh (D) en mujeres Rh (D) negativas
- **Profilaxis preparto: La posología recomendada es una dosis única de 300 µg (1500 UI), administrada mediante inyección intravenosa o intramuscular.**
  - **Profilaxis preparto planificada:**
    Una sola dosis de 300 µg entre las 28 y 30 semanas de embarazo. Si se identifica la necesidad de una profilaxis preparto en el período posterior a las 30 semanas de embarazo, Rhophylac no debe ser retenido sino que debe ser administrado lo antes posible.
  - **Profilaxis prenatal ante las siguientes complicaciones del embarazo: Deben administrarse 300 µg mediante inyección intravenosa o intramuscular tan pronto como sea posible en un plazo de 72 horas después del acontecimiento de riesgo. Si han transcurrido más de 72 horas, el producto no debe ser retenido sino que debe ser administrado lo antes posible. Si es necesario, la administración de IgG anti-D debe repetirse cada 6 a 12 semanas hasta el momento del parto.**
- **Profilaxis postparto: Deben administrarse 300 µg (1500 UI) por vía intravenosa o intramuscular en las primeras 72 horas posparto de un neonato Rh (D) positivo (D, Ddébil, Dparcial). Si han transcurrido más de 72 horas, el producto no debe ser retenido sino que debe ser administrado lo antes posible. La dosis postparto debe administrarse incluso cuando se haya administrado una dosis como profilaxis preparto aunque se pueda demostrar la presencia de actividad residual de la profilaxis preparto en el suero materno.**

Si se sospecha de una gran hemorragia materno-fetal (volumen de hemorragia mayor de 4 ml de sangre fetal Rh (D) positiva), como, por ejemplo, en el caso de anemia fetal o muerte fetal intrauterina, se debe determinar la extensión de la misma con un método adecuado, como la prueba de Kleihauer-Betke, y deberán administrarse dosis adicionales de inmunoglobulina anti-D según esté indicado (10 µg [50 UI] por cada 0,5 ml de eritrocitos fetales Rh (D) positivos o por cada ml de sangre fetal Rh (D) positiva).

Transfusiones incompatibles de eritrocitos Rh (D) positivos en pacientes Rh (D) negativos

La dosis recomendada es de 10 µg (50 UI) de inmunoglobulina anti-D por cada 0,5 ml de concentrado eritrocitario Rh (D) positivo o por cada ml de sangre Rh (D) positiva transfundida. Deberá determinarse la dosis adecuada consultándolo con un especialista en transfusiones sanguíneas. Se debe realizar análisis de seguimiento para eritrocitos Rh (D) positivos cada 48 horas y administrar anti-D adicional hasta que se hayan depurado totalmente todos los eritrocitos Rh (D) positivos de la circulación. Se recomienda la administración intravenosa pues esto permitirá obtener niveles plasmáticos adecuados inmediatamente. Si se administra por vía intramuscular una dosis elevada, esta deberá fraccionarse en varios días. Una dosis máxima de 3000 µg (15 000 UI) es suficiente en los casos de una gran transfusión incompatible, independientemente de si el volumen transfundido es mayor de 300 ml de sangre Rh (D) positiva o de 150 ml de concentrado eritrocitario Rh (D) positivo. Sin embargo, dado el posible riesgo de hemólisis, se sugiere no superar la dosis de 3000 µg (15 000 UI).

Las dosis recomendadas para la prevención de la isoinmunización de Rh (D) se resumen en la tabla siguiente:

Indicación	Momento de administración	Dosis
***Profilaxis preparto*:** Profilaxis preparto planificada	Entre 28 y 30 semanas de embarazo	300 µg (1500 UI) como dosis única
Profilaxis preparto tras complicaciones del embarazo	En un plazo de 72 h tras la complicación	300 µg (1500 UI) como dosis única†
Profilaxis postparto:	En un plazo de 72 h tras el nacimiento	300 µg (1500 UI) como dosis única†
Gran hemorragia materno-fetal (> 4 ml)	En un plazo de 72 h tras la complicación	300 µg (1500 UI) como dosis única además de: • 10 µg (50 UI) por cada 0,5 ml de eritrocitos fetales Rh(D) positivos o • 10 µg (50 UI) por cada ml de sangre fetal Rh (D) positiva

Indicación	Momento de administración	Dosis
Transfusiones incompatibles	En un plazo de 72 h tras la exposición	• 10 µg (50 UI) por cada 0,5 ml de concentrado eritrocitario Rh (D) positivo transfundido o • 10 µg (50 UI) por cada ml de sangre fetal Rh (D) positiva transfundida

†Puede que haya que aumentar la dosis de Rhophylac si el paciente se expone a >15 ml de eritrocitos fetales Rh (D) positivos. En este caso, siga las pautas posológicas para grandes hemorragias materno-fetales.

Población pediátrica
Dado que la posología en caso de transfusión incompatible depende del volumen de sangre Rh (D) positiva o del concentrado eritrocitario Rh (D) positivo transfundido, la dosis recomendada en niños y adolescentes (0 – 18 años) no se considera diferente a la de los adultos. Sin embargo, la dosis adecuada deberá determinarse consultándolo con un especialista en transfusiones sanguíneas.

Población de edad avanzada
Dado que la posología en caso de transfusión incompatible depende del volumen de sangre Rh (D) positiva o del concentrado eritrocitario Rh (D) positivo transfundido, la dosis recomendada en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) no se considera diferente a la de los adultos. No obstante, la dosis adecuada deberá determinarse consultándolo con un especialista en transfusiones sanguíneas.

***Método de administración*:**
Para administración por vía intravenosa o intramuscular. Al igual que con todos los productos sanguíneos, los pacientes deberán ser controlados durante al menos 20 minutos después de la administración de Rhophylac.

Rhophylac puede administrarse mediante inyección intravenosa lenta o intramuscular. En casos de trastornos hemorrágicos en los que la aplicación intramuscular esté contraindicada, Rhophylac deberá administrarse por vía intravenosa. Si se requieren dosis elevadas (>5 ml) y se opta por la administración intramuscular, se recomienda fraccionar la dosis y administrarla en diferentes sitios.

Obesidad
En los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 debe considerarse la administración intravenosa (véase la sección «Advertencias y precauciones»).

Embarazo y Lactancia.
Embarazo.
Este medicamento se emplea durante el embarazo y después del parto. Este medicamento puede utilizarse durante la lactancia.

Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias.
Rhophylac no influye sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 18.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión OCTUBRE DE 2019 allegado mediante Radicado 20241302903.

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se relacionará y detallará en el acto administrativo.

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

3.6.3 ORENCIA ® 250 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA

Expediente : 19976227
Radicado : 20241313076
Fecha : 03/12/2024
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada vial de dosis única de ORENCIA contiene: Abatacept 250 mg.
Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para solución inyectable intravenosa.

Indicaciones:
Artritis Reumatoidea
ORENCIA, en combinación con metotrexato, está indicado para:
- el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa.
- el tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide. Puede ser utilizado en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexato es inadecuado.

Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

ORENCIA en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada a otros FAMEs incluyendo al menos un inhibidor del TNF.

La indicación de artritis idiopática juvenil poliarticular solamente está aprobada en Colombia para ORENCIA 250 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa.

Artritis Psoriásica del Adulto
ORENCIA está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa (APs) en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (FAMEs) ha sido inadecuado. ORENCIA puede usarse con o sin FAMEs no biológicos.

Limitaciones de Uso
No se recomienda el uso concomitante de ORENCIA con otros inmunosupresores potentes [por ejemplo, fármacos antirreumáticos biológicos modificadores de la enfermedad (bFAMEs), inhibidores de Janus cinasa (JAK)].

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión Junio 2020 allegado mediante radicado 20241313076
- Información para prescribir versión Junio 2020 allegado mediante radicado 20241313076

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241313076 se solicita evaluación farmacológica en el marco de trámite de migración normativa a Decreto 1782 de 2014 para abatacept polvo liofilizado solución inyectable intravenosa 250 mg (Orencia® 250 mg) que tiene aprobadas las indicaciones: "1) Artritis Reumatoidea. Orencia, en combinación con metotrexato, está indicado para: a) el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa; b) el tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide. Puede ser utilizado en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexato es inadecuado; Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

2) Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular. Orencia en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada a otros FAMEs incluyendo al menos un inhibidor del TNF. 3) Artritis Psoriásica del Adulto. Orencia está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa (APs) en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (FAMEs) ha sido inadecuado. Orencia puede usarse con o sin FAMEs no biológicos. Limitaciones de Uso. No se recomienda el uso concomitante de Orencia con otros inmunosupresores potentes [por ejemplo, fármacos antirreumáticos biológicos modificadores de la enfermedad (bFAMEs), inhibidores de Janus cinasa (JAK)]". Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión junio 2020, allegados mediante radicado 20241313076.

Como soporte para la solicitud el interesado allega expediente completo previamente conocido, evaluado y aprobado por la Sala, la solicitud incluye modificaciones de calidad. Las indicaciones solicitadas son las mismas a las previamente aprobadas por la Sala.

Adicionalmente, presenta reporte periódico de evaluación beneficio-riesgo (PBRER) correspondiente al periodo del 23 de diciembre de 2022 hasta 22-diciembre-2023, en el que Informa que a la fecha de cierre del PSUR 1) 11.044 pacientes han recibido abatacept en estudios clínicos patrocinados por el titular y se calcula que 1.278.677 lo han recibido en uso posterior a la aprobación; 2) los riesgos importantes identificados son infecciones, reacciones relacionadas con la perfusión (sólo por vía intravenosa), reacciones a la inyección sistémica (sólo para la vía subcutánea); 3) los riesgos potenciales importantes son neoplasias malignas (con especial referencia al linfoma, cáncer de piel no melanoma, (CPNM), cáncer de pulmón y cáncer de mama), síntomas y trastornos autoinmunes, infecciones asociadas a la inmunización con vacunas vivas; 4) la información faltante es sobre seguridad a largo plazo en pacientes de 2 a 5 años de edad con artritis idiopática juvenil; 5) no han surgido nuevas señales de seguridad que afecten el balance beneficio/riesgo; 6) no se han tomado medidas por asuntos de seguridad; y 7) considera que el balance beneficio/riesgo se mantiene favorable.

La Sala considera que se trata de un medicamento en uso desde 2005, sobre el cual no han surgido recientemente nuevas señales de seguridad.

Sin embargo, en concordancia con lo expresado en el Decreto 677 de 1995, en el artículo de definiciones *"Indicaciones. Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento",* la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos. Adicionalmente, hacer sólo mención a un

beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, puede inducir a una interpretación equivoca de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada. Por tanto, se debe retirar el siguiente texto *"…Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato".*

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

Composición: Cada vial de dosis única de ORENCIA contiene: Abatacept 250 mg.

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para solución inyectable intravenosa.

Indicaciones:

1) Artritis Reumatoidea.

Abatacept (Orencia®), en combinación con metotrexato, está indicado para:

> **a) el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa;**
>
> **b) el tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide.**
> **Puede ser utilizado en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexato es inadecuado.**

2) Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular.

Abatacept (Orencia®) en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada a otros FAMEs incluyendo al menos un inhibidor del TNF.

3) Artritis Psoriásica del Adulto (APs).

Abatacept (Orencia®) está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa (APs) en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (FAMEs) ha sido inadecuado. Orencia puede usarse con o sin FAMEs no biológicos.

Contraindicaciones:
ORENCIA no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a ORENCIA o a alguno de sus componentes.

Precauciones y advertencias:
Uso Concomitante con Antagonistas del TNF, Otras Terapias Biológicas para AR/APs o Inhibidores de JAK
En estudios clínicos controlados en pacientes con AR del adulto, los pacientes tratados concomitantemente con ORENCIA intravenosa y antagonistas del TNF sufrieron más infecciones (63% versus 43%) e infecciones serias (4,4% versus 0,8%) que los pacientes tratados sólo con antagonistas del TNF [véase Reacciones Adversas (6.1)]. En estos estudios no se logró demostrar que la eficacia mejorara significativamente con la administración concomitante de ORENCIA y antagonistas del TNF; por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante con ORENCIA y un antagonista del TNF.
Durante la transición del tratamiento con un antagonista del TNF al tratamiento con ORENCIA se deberá monitorear a los pacientes para detectar cualquier signo de infección. Adicionalmente, no se recomienda el uso concomitante de ORENCIA con otras terapias biológicas para la AR/APs o inhibidores de JAK.
Hipersensibilidad
En los ensayos clínicos realizados en 2688 pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA por vía intravenosa, hubo dos casos (<0,1%) de reacciones anafilácticas. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con ORENCIA. De los 190 pacientes con AIJp tratados con ORENCIA en los estudios clínicos, hubo un caso de reacción de hipersensibilidad (0,5%) [véase Reacciones Adversas].

En la experiencia posterior a la comercialización del producto, se informó anafilaxis fatal luego de la primera infusión de ORENCIA y casos de angioedema potencialmente mortales. Se ha producido angioedema luego de tan solo la primera dosis de ORENCIA, pero también ha ocurrido con dosis posteriores. Las reacciones de angioedema se han producido a las pocas horas luego de la administración y, en algunos casos, han tenido un inicio tardío (es decir, luego de días).

Se debe contar con los medios apropiados para brindar tratamiento médico de soporte inmediato en caso de que se presenten reacciones de hipersensibilidad. Si

se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir de inmediato la administración intravenosa o subcutánea de ORENCIA, instituir la terapia adecuada, y discontinuar el uso de ORENCIA de manera permanente.

Infecciones

Se han informado infecciones serias, incluidas sepsis y neumonía, en pacientes que recibieron ORENCIA (se reportaron infecciones serias en el 3% y 1,9% de los pacientes con AR tratados con ORENCIA y placebo intravenoso, respectivamente) [véase Reacciones Adversas (6.1)]. Algunas de estas infecciones han tenido un desenlace fatal. Muchas de las infecciones serias se han producido en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor concomitante, el cual, sumado a la enfermedad de base, pudo haberlos predispuesto a las infecciones. Se ha observado un aumento de la tasa de infecciones serias entre los pacientes con AR del adulto tratados concomitantemente con antagonistas del TNF y ORENCIA en comparación con aquellos tratados con ORENCIA solamente [véase Advertencias y Precauciones].

Los médicos deben tener precaución cuando consideren tratar con ORENCIA a pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, afecciones de base que pudieran predisponer a las infecciones, o infecciones crónicas, latentes o localizadas. Los pacientes que desarrollen una nueva infección durante el tratamiento con ORENCIA deben ser monitoreados exhaustivamente. Se debe suspender la administración de ORENCIA si el paciente desarrolla una infección seria.

Antes de iniciar ORENCIA, se debe evaluar a los pacientes para detectar la presencia de tuberculosis latente a través de una prueba cutánea de la tuberculina. ORENCIA no ha sido estudiado en pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo, y se desconoce la seguridad de ORENCIA en individuos con tuberculosis latente. Los pacientes que tengan un resultado positivo en la prueba de tuberculosis deben recibir tratamiento médico estándar antes de comenzar la terapia con ORENCIA.

Los tratamientos antirreumáticos se han asociado con la reactivación de la hepatitis B. Por lo tanto, se deben realizar análisis de detección de hepatitis viral de acuerdo con las directrices publicadas antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA. En los estudios clínicos con ORENCIA, se excluyeron los pacientes que tuvieron un resultado positivo de hepatitis.

Vacunas

Antes de iniciar ORENCIA en pacientes pediátricos y adultos, actualizar la vacunación de acuerdo con las pautas de vacunación vigentes. Los pacientes tratados con ORENCIA pueden recibir las vacunas no vivas vigentes. No se deben administrar vacunas a virus vivos atenuados concurrentemente con ORENCIA ni dentro de los 3 meses siguientes a su suspensión. No se dispone de datos sobre la

transmisión secundaria de la infección entre las personas que reciben vacunas a virus vivos y los pacientes tratados con ORENCIA. Con base en su mecanismo de acción, ORENCIA podría inactivar la eficacia de algunas vacunas.

Uso en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
En el Estudio V, los pacientes adultos con EPOC tratados con ORENCIA para la AR desarrollaron eventos adversos con una frecuencia mayor a la que se observó en los pacientes tratados con placebo, incluyendo exacerbaciones de la EPOC, tos, roncus y disnea. Un mayor porcentaje de pacientes tratados con ORENCIA desarrolló un evento adverso serio en comparación con los pacientes tratados con placebo (27% frente a 6%) [véase Estudios Clínicos y Reacciones Adversas]. El tratamiento con ORENCIA en pacientes con EPOC debe administrarse con precaución, y estos pacientes deben ser monitoreados para detectar empeoramiento de su condición respiratoria.

Inmunosupresión
Existe la posibilidad de que los fármacos que inhiben la activación de las células T, incluido ORENCIA, afecten las defensas del huésped contra infecciones y malignidades, ya que las células T participan en las respuestas inmunitarias celulares. En los estudios clínicos en pacientes con AR del adulto, se observó una tasa de infecciones mayor entre los pacientes tratados con ORENCIA en comparación con los pacientes tratados con placebo [véase Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas].

No se comprende con claridad cuál es el impacto del tratamiento con ORENCIA sobre el desarrollo y la evolución de las malignidades [véase Reacciones Adversas]. Ha habido informes de malignidades malignas, incluido cáncer de piel, en pacientes que recibieron ORENCIA [véase Reacciones Adversas]. Se recomiendan exámenes cutáneos periódicos para todos los pacientes tratados con ORENCIA, en particular aquellos con factores de riesgo para el cáncer de piel.

Interacciones:
Inmunosupresores
La administración concomitante de un antagonista del TNF y ORENCIA se ha asociado con un aumento del riesgo de infecciones serias sin que aumentara significativamente la eficacia respecto del tratamiento sólo con antagonistas del TNF. El tratamiento concomitante con ORENCIA y antagonistas del TNF no está recomendado [véase Advertencias y Precauciones].

No se cuenta con suficiente experiencia para evaluar la seguridad y la eficacia de ORENCIA administrado concomitantemente con otro tratamiento biológico para la AR, como la anakinra u otra terapia biológica para la APs, e inhibidores de JAK; por lo tanto, esta asociación no está recomendada [véase Advertencias y Precauciones].

Prueba de Glucosa en Sangre

Los productos farmacéuticos parenterales que contienen maltosa pueden interferir en las lecturas de los monitores de glucosa en sangre que usan tiras reactivas con glucosa deshidrogenasa pirroloquinolina quinona (GDH-PQQ). Los sistemas de monitoreo de glucosa basados en la GDH-PQQ pueden reaccionar con la maltosa presente en ORENCIA para administración intravenosa y, como resultado, dar lecturas falsas de nivel elevado de glucosa en sangre el día de la infusión. Se debe recomendar a los pacientes que requieren monitoreos de glucosa en sangre que cuando reciben ORENCIA por vía intravenosa, consideren la posibilidad de usar métodos que no reaccionen con la maltosa, como los métodos de análisis que están basados en la glucosa deshidrogenasa nicotina adenina dinucleótido (GDH-NAD), la glucosa oxidasa o la glucosa hexoquinasa.

ORENCIA para administración subcutánea no contiene maltosa; por lo tanto, no es necesario que los pacientes modifiquen su monitoreo de la glucosa.

Reacciones adversas:

Como los estudios clínicos se realizan en condiciones sumamente variables y controladas, las tasas de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no permitir predecir las tasas que se observan en una población más amplia de pacientes en la práctica clínica.

Experiencia en Estudios Clínicos en Pacientes Adultos con AR y APs

Reacciones adversas en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso

Los datos aquí descritos reflejan la exposición a ORENCIA administrado por vía intravenosa a pacientes con AR activa en estudios controlados con placebo (1955 tratados con ORENCIA, 989 tratados con placebo) (Estudios I a VI) [véase Estudios Clínicos]. Los estudios tuvieron un período doble ciego, controlado con placebo, de 6 meses (258 tratados con ORENCIA, 133 tratados con placebo) o de 1 año (1697 pacientes tratados con ORENCIA, 856 tratados con placebo). Un subgrupo de estos pacientes recibió terapia concomitante con un FAME biológico, como por ejemplo un antagonista del TNF (204 pacientes tratados con ORENCIA, 134 tratados con placebo). No se recomienda el uso concomitante de ORENCIA con un antagonista del TNF [véase Indicaciones y Uso]. La mayoría de los pacientes que participaron en los estudios clínicos de AR recibieron uno o más de los siguientes medicamentos concomitantes con ORENCIA: metotrexato, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides, antagonista del TNF, azatioprina, cloroquina, oro, hidroxicloroquina, leflunomida, sulfasalazina y anakinra.

Las reacciones adversas más serias fueron las infecciones y malignidades. Los eventos adversos que se informaron más comúnmente (en ≥10% de los pacientes

tratados con ORENCIA) fueron cefalea, infección respiratoria alta, nasofaringitis y náuseas.

Las reacciones adversas que más frecuentemente requirieron intervención clínica (interrupción o suspensión del tratamiento con ORENCIA) fueron a causa de infecciones. Las infecciones informadas con mayor frecuencia que dieron origen a la interrupción del tratamiento fueron infección respiratoria alta (1%), bronquitis (0,7%) y herpes zoster (0,7%). Las infecciones más frecuentes que dieron origen a la suspensión del tratamiento fueron neumonía (0,2%), infección localizada (0,2%) y bronquitis (0,1%).

Reacciones adversas más frecuentes en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso Las reacciones adversas que se produjeron en el 3% o más de los pacientes y con una frecuencia al menos 1% mayor en pacientes tratados con ORENCIA (intravenoso) durante los estudios de AR controlados con placebo se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones adversas más frecuentes* durante los estudios de AR controlados con placebo de ORENCIA intravenoso

	ORENCIA intravenoso (n=1955)[a]	Placebo (n=989)[b]
Cefalea	18%	13%
Nasofaringitis	12%	9%
Mareos	9%	7%
Tos	8%	7%
Dolor de espalda	7%	6%
Hipertensión	7%	4%
Dispepsia	6%	4%
Infección del tracto urinario	6%	5%
Rash	4%	3%
Dolor en extremidades	3%	2%

*** Ocurrió en ≥3% de los pacientes y con una frecuencia >1% mayor en pacientes tratados con ORENCIA.**
[a] Incluye 204 pacientes que recibieron FAMEs biológicos concomitantes (adalimumab, anakinra, etanercept o infliximab).
[b] Incluye 134 pacientes que recibieron FAMEs biológicos concomitantes (adalimumab, anakinra, etanercept o infliximab).

Infecciones en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso
En los estudios controlados con placebo en pacientes con AR, se informaron infecciones en el 54% de los pacientes tratados con ORENCIA intravenoso y en el 48% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones que se informaron más comúnmente (en el 5%-13% de los pacientes) fueron: infección respiratoria alta, nasofaringitis, sinusitis, infección urinaria, virus de influenza y bronquitis. Otras infecciones informadas en menos del 5% de los pacientes con una mayor frecuencia

(>0,5%) en los pacientes tratados con ORENCIA en comparación con el grupo de placebo fueron rinitis, herpes simple y neumonía [véase Advertencias y Precauciones].

Se informaron infecciones serias en el 3% de los pacientes tratados con ORENCIA y en el 1,9% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones serias más comunes (0,2%-0,5%) que se informaron con ORENCIA fueron neumonía, celulitis, infección urinaria, bronquitis, diverticulitis y pielonefritis aguda [véase Advertencias y Precauciones].

Malignidades en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso
En las fases controladas con placebo de los estudios clínicos (1955 pacientes con AR tratados con ORENCIA durante una mediana de 12 meses), la frecuencia general de malignidades fue similar en ambos grupos (ORENCIA y placebo, 1,3% y 1,1%, respectivamente). No obstante, se observaron más casos de cáncer de pulmón en los pacientes tratados con ORENCIA (4 casos, 0,2%) que en los pacientes tratados con placebo (0 casos, 0%). En los estudios clínicos acumulados realizados con ORENCIA intravenoso en pacientes con AR (controlados y no controlados con placebo, abiertos) se informó un total de 8 casos de cáncer de pulmón (0,21 casos por cada 100 años-paciente) y 4 linfomas (0,10 casos por cada 100 años-paciente) en 2688 pacientes (3827 años-paciente). La tasa de linfomas observada es aproximadamente 3,5 veces superior a la esperada en una población general de similar edad y sexo según la Base de datos de Farmacovigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer. Los pacientes con AR, en particular aquéllos que tienen una enfermedad sumamente activa, tienen un mayor riesgo de desarrollar linfomas. Otras malignidades observadas fueron: cánceres de piel, mama, conductos biliares, vejiga, cervical, endometrial, linfoma, melanoma, síndrome mielodisplásico, cáncer de ovario, próstata, renal, tiroides, y útero [véase Advertencias y Precauciones]. Se desconoce cuál es la posible participación de ORENCIA en el desarrollo de malignidades en seres humanos.

Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso
Los eventos agudos relacionados con la infusión (reacciones adversas producidas dentro de la hora posterior al comienzo de la infusión) en los Estudios III, IV y V [véase Estudios Clínicos] fueron más comunes entre los pacientes tratados con ORENCIA que entre los pacientes tratados con placebo (9% con ORENCIA, 6% con el placebo). Los eventos adversos informados con mayor frecuencia (1%-2%) fueron mareos, cefalea e hipertensión.

Los eventos agudos relacionados con la infusión que se informaron en >0,1% y ≤1% de los pacientes tratados con ORENCIA fueron síntomas cardiopulmonares, tales como hipotensión, aumento de la presión arterial y disnea; otros síntomas fueron náuseas, rubefacción, urticaria, tos, hipersensibilidad, prurito, erupciones (rash) y

sibilancia. La mayoría de estas reacciones fueron leves (68%) o moderadas (28%). Menos del 1% de los pacientes tratados con ORENCIA debieron suspender el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión. En los estudios clínicos controlados, 6 pacientes tratados con ORENCIA y 2 pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión.

En los ensayos clínicos realizados en 2688 pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA por vía intravenosa, hubo dos casos (<0,1%) de anafilaxis. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con ORENCIA y generalmente ocurrieron dentro de las 24 horas posteriores a la infusión de ORENCIA. Se debe contar con los medios apropiados para brindar tratamiento médico de soporte de inmediato ante el eventual caso de que se presenten reacciones de hipersensibilidad [véase Advertencias y Precauciones]

Reacciones adversas en pacientes con EPOC tratados con ORENCIA intravenoso para la AR
En el Estudio V [véase Estudios Clínicos], hubo 37 y 17 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que recibieron tratamiento para la AR con ORENCIA y placebo, respectivamente. Los pacientes con EPOC tratados con ORENCIA para la AR desarrollaron eventos adversos con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo (97% y 88%, respectivamente).

Los trastornos respiratorios, entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC, tos, roncus y disnea, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ORENCIA que en los pacientes tratados con placebo (43% y 24%, respectivamente). El porcentaje de eventos adversos serios fue mayor en los pacientes tratados con ORENCIA que en los pacientes tratados con placebo (27% y 6%), entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC [3 de 37 pacientes (8%)] y neumonía [1 de 37 pacientes (3%)] [véase Advertencias y Precauciones].

Reacciones adversas en pacientes con AR tratados con ORENCIA intravenoso sin tratamiento previo con metotrexato
El Estudio VI fue un ensayo clínico con control activo en pacientes no tratados previamente con metotrexato [véase Estudios Clínicos]. La experiencia de seguridad en estos pacientes fue consistente con los pacientes de los Estudios I-V.

Reacciones adversas en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso o subcutáneo
Los datos que se describen a continuación se derivan del Estudio SC-1. Este fue un estudio aleatorizado, a doble ciego, de doble simulación, de no inferioridad, que comparó la seguridad de ORENCIA administrado por vía subcutánea o intravenosa

en 1457 pacientes con AR, que recibieron metotrexato de base y experimentaron una respuesta inadecuada al metotrexato (MTX-IR) [véase Estudios Clínicos]. El perfil de reacciones adversas en pacientes tratados con ORENCIA subcutáneo fue similar al perfil de reacciones adversas en pacientes tratados con ORENCIA intravenoso y consistente con ORENCIA intravenoso administrado en los Estudios I-VI.

Reacciones en el sitio de inyección en pacientes con AR del adulto tratados con ORENCIA subcutáneo
La frecuencia general de reacciones en el sitio de inyección en el Estudio SC-1 fue del 2,6% (19/736) y del 2,5% (18/721) para el grupo de ORENCIA subcutáneo y el grupo de placebo subcutáneo (al que se administró ORENCIA intravenoso), respectivamente [véase Estudios Clínicos]. Todas estas reacciones en el sitio de inyección (que incluyen hematomas, prurito y eritema) fueron de intensidad leve (83%) a moderada (17%), y ninguna requirió la suspensión del fármaco.

Reacciones adversas en pacientes adultos con APs tratados con ORENCIA intravenoso o subcutáneo
La seguridad de ORENCIA se evaluó en 594 pacientes con APs (341 pacientes tratados con ORENCIA y 253 pacientes tratados con placebo) en dos ensayos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo [véase Estudios Clínicos]. De los 341 pacientes que recibieron ORENCIA, 128 pacientes recibieron ORENCIA intravenoso (PsA-I) y 213 pacientes recibieron ORENCIA subcutáneo (PsA-II).

El perfil de seguridad fue comparable entre ORENCIA administrado por vía intravenosa en el Estudio PsA-I y ORENCIA administrado por vía subcutánea en el Estudio PsA-II y también fue consistente con el perfil de seguridad de ORENCIA en pacientes con AR [véase Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas].

Experiencia en Ensayos Clínicos en Pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular
Reacciones adversas en pacientes con AIJp tratados con ORENCIA intravenoso
En general, los eventos adversos en pacientes pediátricos con AIJ poliarticular (AIJp) tratados con ORENCIA intravenoso fueron similares en frecuencia y tipo a los observados en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso [véase Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas].

El Estudio JIA-1 fue un estudio de tres partes que incluyó una extensión abierta que evaluó la seguridad de ORENCIA intravenoso en 190 pacientes pediátricos, de 6 a 17 años de edad, con AIJp. La frecuencia general de eventos adversos en el período introductorio abierto de 4 meses del estudio fue del 70%; se produjeron infecciones con una frecuencia del 36% [véase Estudios Clínicos (14.2)]. Las infecciones más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis. Las infecciones se resolvieron sin secuelas, y los tipos de infecciones fueron consistentes con las que se ven comúnmente en poblaciones pediátricas

ambulatorias. Otros eventos que ocurrieron con una prevalencia de al menos el 5% fueron cefalea, náuseas, diarrea, tos, pirexia y dolor abdominal.

Se notificó un total de 6 eventos adversos serios [leucemia linfocítica aguda, quiste ovárico, infección por varicela, brote de la enfermedad (2) y desgaste de articulaciones] durante los 4 meses iniciales de tratamiento con ORENCIA intravenoso.

De los 190 pacientes pediátricos con AIJp tratados con ORENCIA intravenoso en ensayos clínicos, hubo un caso de reacción de hipersensibilidad (0,5%). Durante los Períodos A, B y C, se produjeron reacciones agudas relacionadas con la infusión con una frecuencia del 4%, 2% y 3%, respectivamente, y fueron consistentes con los tipos de eventos notificados en adultos.

Tras el tratamiento continuado en el período de extensión de etiqueta abierta, los tipos de eventos adversos fueron similares en frecuencia y tipo a los observados en pacientes adultos, excepto en un solo paciente con diagnóstico de esclerosis múltiple durante el tratamiento de etiqueta abierta.

Inmunogenicidad
Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del análisis.
Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un análisis puede estar influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del análisis, 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 en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios u otros productos de abatacept puede ser engañosa.

Inmunogenicidad en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso
Se analizaron los anticuerpos dirigidos contra la totalidad de la molécula de abatacept o a la porción CTLA-4 del abatacept mediante ensayos ELISA en pacientes con AR durante un máximo de dos años después del tratamiento repetido con ORENCIA intravenoso. Treinta y cuatro de 1993 (2%) pacientes desarrollaron anticuerpos de unión a toda la molécula de abatacept o a la porción CTLA-4 del abatacept.
Como los niveles mínimos de abatacept pueden afectar los resultados de los ensayos, se realizó un análisis de subgrupos. En el análisis de subgrupos, 9 de 154 pacientes (6%) que habían interrumpido el tratamiento con ORENCIA intravenoso durante más de 56 días desarrollaron anticuerpos. Se evaluaron las muestras con actividad confirmada de unión al CTLA-4 con el fin de detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes en un ensayo celular de gen marcador de luciferasa. Seis

de los 9 (67%) pacientes evaluables tenían anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes pudo no haber sido informado con precisión debido a la falta de sensibilidad del ensayo.

No se observó correlación alguna entre el desarrollo de anticuerpos contra abatacept y la respuesta clínica o los eventos adversos.

Inmunogenicidad en pacientes con AR del adulto tratados con ORENCIA subcutáneo o intravenoso
El Estudio SC-1 comparó la inmunogenicidad a abatacept luego de la administración subcutánea o intravenosa de ORENCIA. La frecuencia general de inmunogenicidad a abatacept fue del 1% (8/725) y 2% (16/710) para los grupos que recibieron el medicamento por vía subcutánea e intravenosa, respectivamente. La tasa es consistente con la experiencia previa, y no hubo una correlación de la inmunogenicidad con efectos sobre la farmacocinética, la seguridad o la eficacia.

Inmunogenicidad en pacientes con AR del adulto tratados con ORENCIA subcutáneo en monoterapia
El Estudio SC-2 se llevó a cabo para determinar el efecto de la monoterapia con ORENCIA subcutáneo sobre la inmunogenicidad (sin una dosis de carga intravenosa) en 100 pacientes con AR, quienes no habían recibido previamente ORENCIA ni otra CTLA4Ig. Los pacientes de este estudio recibieron ORENCIA por vía subcutánea más metotrexato (n=51) u ORENCIA subcutáneo como monoterapia (n=49). Ningún paciente de ninguno de los grupos desarrolló anticuerpos contra abatacept luego de 4 meses de tratamiento. La seguridad observada en este estudio fue consistente con la observada en los otros estudios subcutáneos.

Inmunogenicidad en pacientes con AR del adulto luego del tratamiento, retiro y posterior reinicio de ORENCIA subcutáneo
El Estudio SC-3 se llevó a cabo para investigar la inmunogenicidad en pacientes con AR del adulto luego del tratamiento, el retiro (tres meses) y el reinicio del tratamiento subcutáneo con ORENCIA (los pacientes fueron tratados en forma concomitante con metotrexato). Ciento sesenta y siete pacientes fueron enrolados en el primer período de tratamiento de 3 meses, y los respondedores (n=120) fueron aleatorizados para recibir ORENCIA por vía subcutánea o placebo durante el segundo período de 3 meses (período de retiro). Los pacientes de este período recibieron luego tratamiento abierto con ORENCIA en el último período de 3 meses del estudio (período 3). Al final del período de retiro, 0/38 pacientes (0%) que seguían recibiendo ORENCIA por vía subcutánea desarrollaron anticuerpos contra abatacept, en comparación con 7/73 pacientes (10%) a quienes se había retirado el tratamiento subcutáneo con ORENCIA durante este período. La mitad de los pacientes que recibieron placebo subcutáneo durante el período de retiro recibieron una infusión intravenosa única de ORENCIA al comienzo del período 3, y la mitad recibieron placebo intravenoso. Al final del período 3, cuando todos los pacientes recibieron nuevamente ORENCIA por vía subcutánea,

las tasas de inmunogenicidad fueron de 1/38 (3%) en el grupo que recibió ORENCIA por vía subcutánea todo el tiempo, y 2/73 (3%) en el grupo que había recibido placebo durante el período de retiro. Tras el reinicio de la terapia, no se produjeron reacciones a la inyección ni diferencias en la respuesta a la terapia en pacientes que fueron retirados de la terapia subcutánea por hasta 3 meses, con respecto a aquellos que siguieron recibiendo terapia subcutánea (estos resultados se produjeron independientemente de si los pacientes recibieron una dosis de carga intravenosa o no). La seguridad observada en este estudio fue consistente con la observada en los demás estudios.

Inmunogenicidad en pacientes con AIJp tratados con ORENCIA intravenoso
Los anticuerpos dirigidos contra la molécula completa de abatacept o la porción CTLA-4 de abatacept se evaluaron por medio de ensayos ELISA en pacientes con AIJp después del tratamiento repetido con ORENCIA intravenoso durante la fase abierta del estudio. Para los pacientes que se retiraron del tratamiento por hasta 6 meses durante la fase doble ciego, la tasa de formación de anticuerpos de la porción CTLA-4 de la molécula fue 41% (22/54), mientras que para aquellos que permanecieron en tratamiento la tasa fue 13% (7/54). Veinte de estos pacientes tenían muestras que pudieron ser evaluadas para detectar anticuerpos con actividad neutralizante; de éstos, 8 pacientes (40%) mostraron anticuerpos neutralizantes.

La presencia de anticuerpos en general fue transitoria y los títulos fueron bajos. La presencia de anticuerpos no se asoció con eventos adversos, cambios en la eficacia o un efecto en la concentración sérica de abatacept. Para pacientes que se retiraron del tratamiento con ORENCIA durante el período doble ciego por hasta seis meses, no se observaron eventos adversos agudos relacionados con la infusión al reiniciar el tratamiento con ORENCIA.

Experiencia Postcomercialización
Se han informado reacciones adversas durante el uso post-aprobación de ORENCIA. Debido a que las reacciones se reportan en forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar en forma precisa la frecuencia o establecer una relación causal con ORENCIA. Sobre la base de la experiencia post comercialización con ORENCIA, se han identificado las siguientes reacciones adversas:
Vasculitis (incluida vasculitis cutánea y vasculitis leucocitoclástica)
- **Nueva psoriasis o agravamiento de la ya existente**
- **Cáncer de piel no melanómico (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas)**
- **Reacciones de angioedema [véase Advertencias y Precauciones]**

Durante la experiencia post comercialización con ORENCIA intravenoso, las reacciones sistémicas a la infusión fueron similares a las observadas en la experiencia en ensayos clínicos con ORENCIA intravenoso, con la excepción de un caso de anafilaxia fatal [véase Advertencias y Precauciones].

Se recibieron informes posteriores a la comercialización de reacciones sistémicas a la inyección (por ejemplo, prurito, opresión de garganta, disnea) después del uso de ORENCIA subcutáneo.

Uso en poblaciones especiales
Uso Pediátrico
Se ha establecido la seguridad y la eficacia de ORENCIA para reducir los signos y síntomas en pacientes de 6 años o más con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa de moderada a grave (ORENCIA se puede usar como monoterapia o en forma concomitante con metotrexato). El uso de ORENCIA para esta indicación está respaldado por evidencia de los siguientes estudios:

Uso intravenoso: Estudio aleatorizado, de eficacia, seguridad y farmacocinética del retiro de ORENCIA intravenoso en 190 pacientes pediátricos de 6 a 17 años con AIJp [véase Farmacología Clínica y Estudios Clínico]. Dado que los análisis de farmacocinética poblacional (PK) (después de la administración intravenosa de ORENCIA) mostraron que la depuración de abatacept aumentaba con el peso corporal basal, ORENCIA intravenoso se administra en función del peso o en función del rango de peso [véase Posología y Administración]. No se ha estudiado la administración intravenosa de ORENCIA en pacientes menores de 6 años.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ORENCIA en pacientes pediátricos para indicaciones distintas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp). No se ha establecido la seguridad y la efectividad de ORENCIA en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad.

Se desconoce si abatacept puede atravesar la placenta y llegar al feto cuando la mujer es tratada con ORENCIA durante el embarazo. Dado que abatacept es un agente inmunomodulador, se desconoce la seguridad de administrar vacunas a virus vivos a los bebés expuestos a abatacept en el útero materno. Se deben considerar los riesgos y beneficios antes de vacunar a dichos niños.

Datos de toxicidad en animales jóvenes
Un estudio en animales jóvenes realizado en ratas a las que se administró abatacept desde los 4 hasta los 94 días de edad (antes de la madurez del sistema inmunológico) mostró un aumento en la incidencia de infecciones que condujeron a la muerte en todas las dosis en comparación con los controles. Se observaron alteraciones en subconjuntos de células T, que incluyeron un aumento de las células T-coadyuvantes y una reducción de las células T-reguladoras. Además, se observó la inhibición de las respuestas de anticuerpos dependientes de células T (TDAR). Tras el seguimiento de estos animales hasta la edad adulta, se observó inflamación linfocítica de los islotes tiroideos y pancreáticos. Por el contrario, los estudios en ratones y monos adultos no han demostrado resultados similares. Como el sistema inmunológico de

la rata no está desarrollado en las primeras semanas después del nacimiento, se desconoce la relevancia de estos resultados para los humanos.

Uso Geriátrico
En los estudios clínicos se administró ORENCIA a un total de 323 pacientes de 65 años o más, incluyendo 53 pacientes de 75 años o más. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes geriátricos (pacientes de 65 años de edad o más) y los adultos más jóvenes, y el resto de la experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre pacientes geriátricos y adultos más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos pacientes geriátricos. La frecuencia de infecciones y malignidades serias entre los pacientes mayores de 65 años tratados con ORENCIA fue superior a la que se observó en los pacientes menores de 65. Como existe una mayor incidencia de infecciones y malignidades en la población geriátrica en general, el tratamiento deberá administrarse con precaución a los pacientes de edad avanzada.

Embarazo y Lactancia.
Embarazo.
Registro de Exposición al Fármaco durante el Embarazo
Existe un registro de exposición al fármaco durante el embarazo que monitorea los resultados de los embarazos en mujeres expuestas a ORENCIA durante el embarazo.

Síntesis del riesgo
Los datos sobre el uso de ORENCIA en mujeres embarazadas son insuficientes para informar sobre el riesgo asociado con el fármaco. En estudios de toxicología reproductiva realizados en ratas y conejos, no se observaron malformaciones fetales con la administración intravenosa de ORENCIA durante la organogénesis en dosis que produjeron exposiciones de aproximadamente 29 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 10 mg/kg/mes en función del AUC. Sin embargo, en un estudio de desarrollo pre- y post-natal en ratas, ORENCIA alteró la función inmune en las ratas hembras a 11 veces la MRHD en función del AUC.

Datos
Datos en humanos
No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de ORENCIA en mujeres embarazadas.
Los datos sobre el uso de ORENCIA en mujeres embarazadas son insuficientes para informar sobre el riesgo asociado con el fármaco.

Datos en animales
La administración intravenosa de abatacept durante la organogénesis a ratones (10, 55 ó 300 mg/kg/día), ratas (10, 45 ó 200 mg/kg/día) y conejos (10, 45 ó 200 mg/kg cada 3 días) produjo exposiciones en ratas y conejos que fueron aproximadamente 29

veces la MRHD en función del AUC (a dosis maternas de 200 mg/kg/día en ratas y conejos), y no se observó embriotoxicidad ni malformaciones fetales en ninguna especie.

En un estudio del desarrollo pre- y post-natal en ratas (10, 45 ó 200 mg/kg cada 3 días desde el día de gestación 6 hasta el día de lactancia 21), se produjeron alteraciones de la función inmune en la descendencia femenina –consistentes en un aumento de 9 veces en la respuesta de anticuerpos dependientes de células T en comparación con los controles el día posnatal (PND) 56 y tiroiditis en una sola cría hembra en el PND 112– a aproximadamente 11 veces la MRHD en función del AUC (a una dosis materna de 200 mg/kg). No se observaron efectos adversos a aproximadamente 3 veces la MRHD (una dosis materna de 45 mg/kg). No se sabe si las perturbaciones inmunológicas en ratas son indicadores relevantes de un riesgo para el desarrollo de enfermedades autoinmunes en humanos expuestos en el útero a abatacept. La exposición a abatacept en las ratas jóvenes, que pueden ser más representativas del estado del sistema inmune del feto en humanos, dio como resultado anomalías del sistema inmune que incluyeron inflamación de la tiroides y el páncreas [véase Toxicología No Clínica].

Lactancia.
Resumen del Riesgo
No hay información con respecto a la presencia de abatacept en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Sin embargo, abatacept estuvo presente en la leche de las ratas en período de lactancia que recibieron abatacept.

Vía de administración: Infusión intravenosa.
Dosificación y Grupo etario:
Posología en la Artritis Reumatoidea del Adulto
En pacientes adultos con AR, administrar por infusión intravenosa o por inyección subcutánea.
ORENCIA puede usarse como monoterapia o concomitantemente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) distintos de inhibidores de JAK o bFAMEs (por ejemplo, antagonistas del TNF).

Régimen de Dosificación Intravenosa
Reconstituir ORENCIA polvo liofilizado y administrar luego de la dilución [véase Posología y Administración] en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos, según el esquema de dosificación basado en el rango de peso que se especifica en la Tabla 1. Luego de la infusión intravenosa inicial, administrar como infusión intravenosa a las 2 y 4 semanas y, posteriormente, cada 4 semanas.

Tabla 1: Dosificación de ORENCIA para Infusión Intravenosa en Pacientes con AR del Adulto

Peso Corporal del Paciente Adulto	Dosis	Número de Viales[a]
Menos de 60 kg	500 mg	2
De 60 a 100 kg	750 mg	3
Más de 100 kg	1000 mg	4

[a] Cada vial contiene 250 mg de abatacept para administración.

Régimen de Dosificación Subcutánea

Antes de la primera dosis subcutánea, se puede administrar una dosis de carga opcional en forma de una única infusión intravenosa (según las categorías de peso corporal enumeradas en la Tabla 1). Si se usa una dosis de carga intravenosa, administrar la primera inyección subcutánea dentro del día posterior a la infusión. Administrar ORENCIA 125 mg en jeringas prellenadas por inyección subcutánea una vez por semana [véase Posología y Administración].

En pacientes que cambian de terapia intravenosa con ORENCIA a administración subcutánea, administrar la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

Posología en la Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp), se puede administrar ORENCIA como infusión intravenosa (solo en pacientes de 6 años de edad o más) [véase Uso en Poblaciones Específicas]. ORENCIA se puede usar como monoterapia o en forma concomitante con metotrexato.

Régimen de Dosificación Intravenosa

Administrar ORENCIA en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos según el peso corporal [véase Posología y Administración]:

- **Si el peso corporal es menor a 75 kg, administrar una dosis de 10 mg/kg.**
- **Si el peso corporal es de 75 kg o más, administrar una dosis de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 1 (seguir el régimen de dosis intravenosa del adulto), sin exceder la dosis máxima de 1000 mg.**

Después de la infusión intravenosa inicial, administrar infusiones a las 2 y 4 semanas, y luego cada 4 semanas. La porción no utilizada en los viales debe ser descartada inmediatamente.

Posología en la Artritis Psoriásica del Adulto

En pacientes adultos con artritis psoriásica, administrar como infusión intravenosa o inyección subcutánea. ORENCIA puede usarse con o sin FAMEs no biológicos.

Régimen de Dosificación Intravenosa

Administrar ORENCIA en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos utilizando el esquema de dosificación basado en el peso de la Tabla 1. Luego de la

administración intravenosa inicial, administrar una infusión intravenosa a las 2 y 4 semanas, y luego cada 4 semanas.

Régimen de Dosificación Subcutánea
Administrar ORENCIA 125 mg por vía subcutánea una vez por semana (sin necesidad de una dosis de carga intravenosa) [véase Posología y Administración]
En pacientes que cambian de infusiones de ORENCIA intravenoso a administración subcutánea, administrar la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

Instrucciones para la Preparación y Administración de la Infusión Intravenosa
Calcular la dosis de ORENCIA, el volumen total de solución reconstituida requerido y la cantidad de viales de ORENCIA necesarios. Para una dosis completa, quizá se requiera menos que el contenido total de un vial o más de un vial. Usando una técnica aséptica, reconstituir, diluir y luego administrar ORENCIA de la siguiente manera:

Reconstitución

1. **Usar el vial solo si presenta vacío.**
2. **Reconstituir cada vial de polvo liofilizado de ORENCIA suministrado (cada vial proporciona 250 mg de abatacept) con 10 mL de agua estéril para uso inyectable, USP (dirigir el chorro hacia la pared interna del vial) para obtener una concentración de 25 mg/mL. Usar únicamente la jeringa sin silicona proporcionada con una aguja de calibre 18 a 21:**
   a. **Si accidentalmente se reconstituye ORENCIA polvo liofilizado usando una jeringa siliconada, la solución puede desarrollar algunas partículas translúcidas (descartar toda solución preparada con jeringas siliconadas).**
   b. **Si la jeringa descartable sin silicona se cae o se contamina de otra forma, usar una nueva jeringa descartable sin silicona.**
3. **Rotar suavemente el vial para minimizar la formación de espuma, hasta que el contenido se disuelva por completo. No batir. Evitar la agitación prolongada o vigorosa.**
4. **Tras la completa disolución del polvo liofilizado, ventilar el vial con una aguja para disipar la espuma que pudiera estar presente.**
5. **Inspeccionar visualmente la solución reconstituida (la solución debe ser transparente y de incolora a color amarillo pálido). No usar si presenta partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas.**
6. **Repetir los pasos 2) a 5) si se necesitan dos, tres o cuatro viales para una dosis (véase la Tabla 1).**

Dilución

7. **La solución reconstituida de ORENCIA debe diluirse adicionalmente hasta 100 mL de la siguiente manera:**

a. **De una bolsa para infusión o frasco de 100 mL de cloruro de sodio al 0,9% para uso inyectable, USP, retirar un volumen igual al volumen de solución reconstituida de ORENCIA requerida para la dosis del paciente.**
b. **Agregar lentamente la solución reconstituida de ORENCIA a la bolsa para infusión o el frasco usando la jeringa descartable sin silicona provista con cada vial.**
c. **Mezclar suavemente. No agitar la bolsa o el frasco. La concentración final de abatacept en la bolsa o el frasco dependerá de la cantidad de abatacept agregado, pero no debe superar los 10 mg/mL. Descartar inmediatamente toda porción no usada del vial de ORENCIA.**

Administración

8. **Antes de la administración, inspeccionar visualmente la solución diluida de ORENCIA para detectar material particulado y decoloración. En caso que se observe cualquier material particulado o decoloración, descartar la solución.**
9. **Administrar toda la solución diluida de ORENCIA durante un período de 30 minutos con un equipo de infusión y un filtro estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (con un tamaño de poro de 0,2 µm a 1,2 µm).**
10. **La infusión de la solución diluida de ORENCIA debe completarse dentro de las 24 horas de reconstituidos los viales de ORENCIA.**

No infundir ORENCIA en forma concomitante por la misma vía intravenosa con otros agentes. No se han realizado estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la coadministración de ORENCIA con otros fármacos.

Conservación de la solución diluida de ORENCIA

La solución diluida de ORENCIA se puede conservar a temperatura ambiente o refrigerada a una temperatura de 2ºC a 8ºC hasta 24 horas antes de usar. Descartar la solución diluida si no se administra dentro de las 24 horas.

Recomendaciones para la Administración Subcutánea

Las jeringas prellenadas de ORENCIA son:

- **para uso subcutáneo únicamente y no deben emplearse para infusión intravenosa**
- **para ser utilizadas bajo la supervisión de un médico.**

Tras recibir una instrucción adecuada sobre la técnica de inyección subcutánea, el paciente o un cuidador puede aplicar una inyección subcutánea de ORENCIA (jeringa prellenada) si el médico lo considera apropiado. Se debe indicar a pacientes y/o cuidadores que sigan las directivas proporcionadas en las Instrucciones de Uso para obtener detalles adicionales sobre la administración. Indicarles específicamente que se inyecten la cantidad completa (que proporciona la dosis adecuada de ORENCIA),

que vayan rotando los lugares de inyección, y que eviten las inyecciones en áreas donde la piel esté sensible, amoratada, enrojecida o dura.

Inspeccionar visualmente el producto antes de su administración para detectar material particulado y decoloración. No utilizar las jeringas prellenadas de ORENCIA en los que se observe material particulado o decoloración. ORENCIA debe ser de transparente a levemente opalescente, y entre incoloro y color amarillo pálido.

Sobredosis
Se administraron dosis de hasta 50 mg/kg (5 veces la dosis máxima recomendada) por vía intravenosa sin efectos tóxicos aparentes. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

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

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se relacionará y detallará en el acto administrativo.

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

3.6.4 ORENCIA® SOLUCIÓN INYECTABLE PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTANEA 125 mg/mL

Expediente : 20041743
Radicado : 20241319669
Fecha : 10/12/2024
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Composición:
Cada dosis única de inyección subcutánea contiene: Abatacept 125 mg.
A diferencia de la formulación intravenosa, ORENCIA solución para administración subcutánea no contiene maltosa.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable subcutánea.

Indicaciones:
Artritis Reumatoidea
ORENCIA, en combinación con metotrexato, está indicado para:
- el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa.
- el tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide. Puede ser utilizado en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexato es inadecuado.

Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular
ORENCIA en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada a otros FAMEs incluyendo al menos un inhibidor del TNF.

Artritis Psoriásica del Adulto
ORENCIA está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa (APs) en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (FAMEs) ha sido inadecuado. ORENCIA puede usarse con o sin FAMEs no biológicos.

Limitaciones de Uso
No se recomienda el uso concomitante de ORENCIA con otros inmunosupresores potentes [por ejemplo, fármacos antirreumáticos biológicos modificadores de la enfermedad (bFAMEs), inhibidores de Janus cinasa (JAK)].

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión Junio 2020 allegado mediante radicado 20241319669
- Información para prescribir versión Junio 2020 allegado mediante radicado 20241319669

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

mediante Radicado 20241319669 se solicita evaluación farmacológica en el marco de trámite de migración normativa a Decreto 1782 de 2014 para abatacept polvo liofilizado solución inyectable intravenosa 125 mg (Orencia® 125 mg) que tiene aprobadas las indicaciones: "1) Artritis Reumatoidea. Orencia, en combinación con metotrexato, está indicado para: a) el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa; b) el tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide. Puede ser utilizado en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexato es inadecuado; Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato. 2) Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular. Orencia en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada a otros FAMEs incluyendo al menos un inhibidor del TNF. 3) Artritis Psoriásica del Adulto. Orencia está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa (APs) en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (FAMEs) ha sido inadecuado. Orencia puede usarse con o sin FAMEs no biológicos. Limitaciones de Uso. No se recomienda el uso concomitante de Orencia con otros inmunosupresores potentes [por ejemplo, fármacos antirreumáticos biológicos modificadores de la enfermedad (bFAMEs), inhibidores de Janus cinasa (JAK)]". Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión junio 2020, allegados mediante Radicado 20241319669.

Como soporte para la solicitud el interesado allega expediente completo previamente conocido, evaluado y aprobado por la Sala, la solicitud incluye modificaciones de calidad. Las indicaciones solicitadas son las mismas a las previamente aprobadas por la Sala.

Adicionalmente, presenta reporte periódico de evaluación beneficio-riesgo (PBRER) correspondiente al periodo del 23 de diciembre de 2022 hasta 22-diciembre-2023, en el que Informa que a la fecha de cierre del PSUR 1) 11.044 pacientes han recibido abatacept en estudios clínicos patrocinados por el titular y se calcula que 1.278.677 lo han recibido en uso posterior a la aprobación; 2) los riesgos importantes identificados son infecciones, reacciones relacionadas con la perfusión (sólo por vía intravenosa), reacciones a la inyección sistémica (sólo para la vía subcutánea); 3) los riesgos potenciales importantes son neoplasias malignas (con especial referencia al linfoma, cáncer de piel no melanoma, (CPNM), cáncer de pulmón y cáncer de mama), síntomas y trastornos autoinmunes, infecciones asociadas a la inmunización con vacunas vivas; 4) la información faltante es sobre seguridad a largo plazo en pacientes de 2 a 5 años de edad con artritis idiopática juvenil; 5) no han surgido

nuevas señales de seguridad que afecten el balance beneficio/riesgo; 6) no se han tomado medidas por asuntos de seguridad; y 7) considera que el balance beneficio/riesgo se mantiene favorable.

La Sala considera que se trata de un medicamento en uso desde 2005, sobre el cual no han surgido recientemente nuevas señales de seguridad.

Sin embargo, en concordancia con lo expresado en el Decreto 677 de 1995, en el artículo de definiciones *"Indicaciones. Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento",* la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos. Adicionalmente, hacer sólo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, puede inducir a una interpretación equivoca de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica.
La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada. Por tanto, se debe retirar el siguiente texto *"…Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato".*

Asimismo, la Sala recomienda aclarar el texto de limitación de uso en el ítem de indicaciones, en el sentido que:

- **Aplica para todas las indicaciones.**
- **Consiste en no recomendar el uso concomitante con otros inmunosupresores biológicos o inhibidores de Janus-cinasa, por tanto, deben quedar así:**

Limitaciones de Uso. No se recomienda el uso concomitante de abatacept (Orencia®) con otros inmunosupresores biológicos o inhibidores de Janus-cinasa (JAK)].

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

Composición: Cada dosis única de inyección subcutánea contiene: Abatacept 125 mg.
A diferencia de la formulación intravenosa, ORENCIA solución para administración subcutánea no contiene maltosa.

Forma farmacéutica: Solución inyectable subcutánea.

Indicaciones:

1) Artritis Reumatoidea.

Abatacept (Orencia®), en combinación con metotrexato, está indicado para:

a) el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa;

b) el tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide.
Puede ser utilizado en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexato es inadecuado.

2) Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular.

Abatacept (Orencia®) en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada a otros FAMEs incluyendo al menos un inhibidor del TNF.

3) Artritis Psoriásica del Adulto (APs).

Abatacept (Orencia®) está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa (APs) en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (FAMEs) ha sido inadecuado. Orencia puede usarse con o sin FAMEs no biológicos.

<u>Limitaciones de Uso para todas las indicaciones: No se recomienda el uso concomitante de abatacept (Orencia®) con otros inmunosupresores biológicos o inhibidores de Janus-cinasa (JAK)].</u>

Contraindicaciones:
ORENCIA no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a ORENCIA o a alguno de sus componentes.

Precauciones y advertencias:
Uso Concomitante con Antagonistas del TNF, Otras Terapias Biológicas para AR/APs o Inhibidores de JAK
En estudios clínicos controlados en pacientes con AR del adulto, los pacientes tratados concomitantemente con ORENCIA intravenosa y antagonistas del TNF

sufrieron más infecciones (63% versus 43%) e infecciones serias (4,4% versus 0,8%) que los pacientes tratados sólo con antagonistas del TNF [véase Reacciones Adversas (6.1)]. En estos estudios no se logró demostrar que la eficacia mejorara significativamente con la administración concomitante de ORENCIA y antagonistas del TNF; por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante con ORENCIA y un antagonista del TNF.
Durante la transición del tratamiento con un antagonista del TNF al tratamiento con ORENCIA se deberá monitorear a los pacientes para detectar cualquier signo de infección. Adicionalmente, no se recomienda el uso concomitante de ORENCIA con otras terapias biológicas para la AR/APs o inhibidores de JAK.

Hipersensibilidad
En los ensayos clínicos realizados en 2688 pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA por vía intravenosa, hubo dos casos (<0,1%) de reacciones anafilácticas. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con ORENCIA. De los 190 pacientes con AIJp tratados con ORENCIA en los estudios clínicos, hubo un caso de reacción de hipersensibilidad (0,5%) [véase Reacciones Adversas].

En la experiencia posterior a la comercialización del producto, se informó anafilaxis fatal luego de la primera infusión de ORENCIA y casos de angioedema potencialmente mortales. Se ha producido angioedema luego de tan solo la primera dosis de ORENCIA, pero también ha ocurrido con dosis posteriores. Las reacciones de angioedema se han producido a las pocas horas luego de la administración y, en algunos casos, han tenido un inicio tardío (es decir, luego de días).

Se debe contar con los medios apropiados para brindar tratamiento médico de soporte inmediato en caso de que se presenten reacciones de hipersensibilidad. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir de inmediato la administración intravenosa o subcutánea de ORENCIA, instituir la terapia adecuada, y discontinuar el uso de ORENCIA de manera permanente.

Infecciones
Se han informado infecciones serias, incluidas sepsis y neumonía, en pacientes que recibieron ORENCIA (se reportaron infecciones serias en el 3% y 1,9% de los pacientes con AR tratados con ORENCIA y placebo intravenoso, respectivamente) [véase Reacciones Adversas (6.1)]. Algunas de estas infecciones han tenido un desenlace fatal. Muchas de las infecciones serias se han producido en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor concomitante, el cual, sumado a la enfermedad de base, pudo haberlos predispuesto a las infecciones. Se ha observado un aumento de la tasa de infecciones serias entre los pacientes con AR del adulto tratados

concomitantemente con antagonistas del TNF y ORENCIA en comparación con aquellos tratados con ORENCIA solamente [véase Advertencias y Precauciones].

Los médicos deben tener precaución cuando consideren tratar con ORENCIA a pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, afecciones de base que pudieran predisponer a las infecciones, o infecciones crónicas, latentes o localizadas. Los pacientes que desarrollen una nueva infección durante el tratamiento con ORENCIA deben ser monitoreados exhaustivamente. Se debe suspender la administración de ORENCIA si el paciente desarrolla una infección seria.

Antes de iniciar ORENCIA, se debe evaluar a los pacientes para detectar la presencia de tuberculosis latente a través de una prueba cutánea de la tuberculina. ORENCIA no ha sido estudiado en pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo, y se desconoce la seguridad de ORENCIA en individuos con tuberculosis latente. Los pacientes que tengan un resultado positivo en la prueba de tuberculosis deben recibir tratamiento médico estándar antes de comenzar la terapia con ORENCIA.

Los tratamientos antirreumáticos se han asociado con la reactivación de la hepatitis B. Por lo tanto, se deben realizar análisis de detección de hepatitis viral de acuerdo con las directrices publicadas antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA. En los estudios clínicos con ORENCIA, se excluyeron los pacientes que tuvieron un resultado positivo de hepatitis.

Vacunas
Antes de iniciar ORENCIA en pacientes pediátricos y adultos, actualizar la vacunación de acuerdo con las pautas de vacunación vigentes. Los pacientes tratados con ORENCIA pueden recibir las vacunas no vivas vigentes. No se deben administrar vacunas a virus vivos atenuados concurrentemente con ORENCIA ni dentro de los 3 meses siguientes a su suspensión. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección entre las personas que reciben vacunas a virus vivos y los pacientes tratados con ORENCIA. Con base en su mecanismo de acción, ORENCIA podría inactivar la eficacia de algunas vacunas.

Uso en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
En el Estudio V, los pacientes adultos con EPOC tratados con ORENCIA para la AR desarrollaron eventos adversos con una frecuencia mayor a la que se observó en los pacientes tratados con placebo, incluyendo exacerbaciones de la EPOC, tos, roncus y disnea. Un mayor porcentaje de pacientes tratados con ORENCIA desarrolló un evento adverso serio en comparación con los pacientes tratados con placebo (27% frente a 6%) [véase Estudios Clínicos y Reacciones Adversas]. El tratamiento con ORENCIA en pacientes con EPOC debe administrarse con precaución, y estos

pacientes deben ser monitoreados para detectar empeoramiento de su condición respiratoria.

Inmunosupresión
Existe la posibilidad de que los fármacos que inhiben la activación de las células T, incluido ORENCIA, afecten las defensas del huésped contra infecciones y malignidades, ya que las células T participan en las respuestas inmunitarias celulares. En los estudios clínicos en pacientes con AR del adulto, se observó una tasa de infecciones mayor entre los pacientes tratados con ORENCIA en comparación con los pacientes tratados con placebo [véase Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas].

No se comprende con claridad cuál es el impacto del tratamiento con ORENCIA sobre el desarrollo y la evolución de las malignidades [véase Reacciones Adversas]. Ha habido informes de malignidades malignas, incluido cáncer de piel, en pacientes que recibieron ORENCIA [véase Reacciones Adversas]. Se recomiendan exámenes cutáneos periódicos para todos los pacientes tratados con ORENCIA, en particular aquellos con factores de riesgo para el cáncer de piel.

Interacciones:
Inmunosupresores
La administración concomitante de un antagonista del TNF y ORENCIA se ha asociado con un aumento del riesgo de infecciones serias sin que aumentara significativamente la eficacia respecto del tratamiento sólo con antagonistas del TNF. El tratamiento concomitante con ORENCIA y antagonistas del TNF no está recomendado [véase Advertencias y Precauciones].

No se cuenta con suficiente experiencia para evaluar la seguridad y la eficacia de ORENCIA administrado concomitantemente con otro tratamiento biológico para la AR, como la anakinra u otra terapia biológica para la APs, e inhibidores de JAK; por lo tanto, esta asociación no está recomendada [véase Advertencias y Precauciones].

Prueba de Glucosa en Sangre
Los productos farmacéuticos parenterales que contienen maltosa pueden interferir en las lecturas de los monitores de glucosa en sangre que usan tiras reactivas con glucosa deshidrogenasa pirroloquinolina quinona (GDH-PQQ). Los sistemas de monitoreo de glucosa basados en la GDH-PQQ pueden reaccionar con la maltosa presente en ORENCIA para administración intravenosa y, como resultado, dar lecturas falsas de nivel elevado de glucosa en sangre el día de la infusión. Se debe recomendar a los pacientes que requieren monitoreos de glucosa en sangre que cuando reciben ORENCIA por vía intravenosa, consideren la posibilidad de usar métodos que no reaccionen con la maltosa, como los métodos de análisis que están basados en la glucosa deshidrogenasa nicotina adenina dinucleótido (GDH-NAD), la glucosa oxidasa o la glucosa hexoquinasa.

ORENCIA para administración subcutánea no contiene maltosa; por lo tanto, no es necesario que los pacientes modifiquen su monitoreo de la glucosa.

Reacciones adversas:
Como los estudios clínicos se realizan en condiciones sumamente variables y controladas, las tasas de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no permitir predecir las tasas que se observan en una población más amplia de pacientes en la práctica clínica.

Experiencia en Estudios Clínicos en Pacientes Adultos con AR y APs
Reacciones adversas en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso
Los datos aquí descritos reflejan la exposición a ORENCIA administrado por vía intravenosa a pacientes con AR activa en estudios controlados con placebo (1955 tratados con ORENCIA, 989 tratados con placebo) (Estudios I a VI) [véase Estudios Clínicos]. Los estudios tuvieron un período doble ciego, controlado con placebo, de 6 meses (258 tratados con ORENCIA, 133 tratados con placebo) o de 1 año (1697 pacientes tratados con ORENCIA, 856 tratados con placebo). Un subgrupo de estos pacientes recibió terapia concomitante con un FAME biológico, como por ejemplo un antagonista del TNF (204 pacientes tratados con ORENCIA, 134 tratados con placebo). No se recomienda el uso concomitante de ORENCIA con un antagonista del TNF [véase Indicaciones y Uso]. La mayoría de los pacientes que participaron en los estudios clínicos de AR recibieron uno o más de los siguientes medicamentos concomitantes con ORENCIA: metotrexato, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides, antagonista del TNF, azatioprina, cloroquina, oro, hidroxicloroquina, leflunomida, sulfasalazina y anakinra.

Las reacciones adversas más serias fueron las infecciones y malignidades. Los eventos adversos que se informaron más comúnmente (en ≥10% de los pacientes tratados con ORENCIA) fueron cefalea, infección respiratoria alta, nasofaringitis y náuseas.

Las reacciones adversas que más frecuentemente requirieron intervención clínica (interrupción o suspensión del tratamiento con ORENCIA) fueron a causa de infecciones. Las infecciones informadas con mayor frecuencia que dieron origen a la interrupción del tratamiento fueron infección respiratoria alta (1%), bronquitis (0,7%) y herpes zoster (0,7%). Las infecciones más frecuentes que dieron origen a la suspensión del tratamiento fueron neumonía (0,2%), infección localizada (0,2%) y bronquitis (0,1%).

Reacciones adversas más frecuentes en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso Las reacciones adversas que se produjeron en el 3% o más de los pacientes y con una frecuencia al menos 1% mayor en pacientes tratados con ORENCIA (intravenoso) durante los estudios de AR controlados con placebo se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones adversas más frecuentes* durante los estudios de AR controlados con placebo de ORENCIA intravenoso

	ORENCIA intravenoso (n=1955)[a]	Placebo (n=989)[b]
Cefalea	18%	13%
Nasofaringitis	12%	9%
Mareos	9%	7%
Tos	8%	7%
Dolor de espalda	7%	6%
Hipertensión	7%	4%
Dispepsia	6%	4%
Infección del tracto urinario	6%	5%
Rash	4%	3%
Dolor en extremidades	3%	2%

* Ocurrió en ≥3% de los pacientes y con una frecuencia >1% mayor en pacientes tratados con ORENCIA.
[a] Incluye 204 pacientes que recibieron FAMEs biológicos concomitantes (adalimumab, anakinra, etanercept o infliximab).
[b] Incluye 134 pacientes que recibieron FAMEs biológicos concomitantes (adalimumab, anakinra, etanercept o infliximab).

Infecciones en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso
En los estudios controlados con placebo en pacientes con AR, se informaron infecciones en el 54% de los pacientes tratados con ORENCIA intravenoso y en el 48% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones que se informaron más comúnmente (en el 5%-13% de los pacientes) fueron: infección respiratoria alta, nasofaringitis, sinusitis, infección urinaria, virus de influenza y bronquitis. Otras infecciones informadas en menos del 5% de los pacientes con una mayor frecuencia (>0,5%) en los pacientes tratados con ORENCIA en comparación con el grupo de placebo fueron rinitis, herpes simple y neumonía [véase Advertencias y Precauciones].

Se informaron infecciones serias en el 3% de los pacientes tratados con ORENCIA y en el 1,9% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones serias más comunes (0,2%-0,5%) que se informaron con ORENCIA fueron neumonía, celulitis, infección urinaria, bronquitis, diverticulitis y pielonefritis aguda [véase Advertencias y Precauciones].

Malignidades en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso

En las fases controladas con placebo de los estudios clínicos (1955 pacientes con AR tratados con ORENCIA durante una mediana de 12 meses), la frecuencia general de malignidades fue similar en ambos grupos (ORENCIA y placebo, 1,3% y 1,1%, respectivamente). No obstante, se observaron más casos de cáncer de pulmón en los pacientes tratados con ORENCIA (4 casos, 0,2%) que en los pacientes tratados con placebo (0 casos, 0%). En los estudios clínicos acumulados realizados con ORENCIA intravenoso en pacientes con AR (controlados y no controlados con placebo, abiertos) se informó un total de 8 casos de cáncer de pulmón (0,21 casos por cada 100 años-paciente) y 4 linfomas (0,10 casos por cada 100 años-paciente) en 2688 pacientes (3827 años-paciente). La tasa de linfomas observada es aproximadamente 3,5 veces superior a la esperada en una población general de similar edad y sexo según la Base de datos de Farmacovigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer. Los pacientes con AR, en particular aquéllos que tienen una enfermedad sumamente activa, tienen un mayor riesgo de desarrollar linfomas. Otras malignidades observadas fueron: cánceres de piel, mama, conductos biliares, vejiga, cervical, endometrial, linfoma, melanoma, síndrome mielodisplásico, cáncer de ovario, próstata, renal, tiroides, y útero [véase Advertencias y Precauciones]. Se desconoce cuál es la posible participación de ORENCIA en el desarrollo de malignidades en seres humanos.

Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso

Los eventos agudos relacionados con la infusión (reacciones adversas producidas dentro de la hora posterior al comienzo de la infusión) en los Estudios III, IV y V [véase Estudios Clínicos] fueron más comunes entre los pacientes tratados con ORENCIA que entre los pacientes tratados con placebo (9% con ORENCIA, 6% con el placebo). Los eventos adversos informados con mayor frecuencia (1%-2%) fueron mareos, cefalea e hipertensión.

Los eventos agudos relacionados con la infusión que se informaron en >0,1% y ≤1% de los pacientes tratados con ORENCIA fueron síntomas cardiopulmonares, tales como hipotensión, aumento de la presión arterial y disnea; otros síntomas fueron náuseas, rubefacción, urticaria, tos, hipersensibilidad, prurito, erupciones (rash) y sibilancia. La mayoría de estas reacciones fueron leves (68%) o moderadas (28%). Menos del 1% de los pacientes tratados con ORENCIA debieron suspender el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión. En los estudios clínicos controlados, 6 pacientes tratados con ORENCIA y 2 pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión.

En los ensayos clínicos realizados en 2688 pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA por vía intravenosa, hubo dos casos (<0,1%) de anafilaxis. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con ORENCIA y generalmente ocurrieron dentro de las 24 horas

posteriores a la infusión de ORENCIA. Se debe contar con los medios apropiados para brindar tratamiento médico de soporte de inmediato ante el eventual caso de que se presenten reacciones de hipersensibilidad [véase Advertencias y Precauciones]

Reacciones adversas en pacientes con EPOC tratados con ORENCIA intravenoso para la AR
En el Estudio V [véase Estudios Clínicos], hubo 37 y 17 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que recibieron tratamiento para la AR con ORENCIA y placebo, respectivamente. Los pacientes con EPOC tratados con ORENCIA para la AR desarrollaron eventos adversos con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo (97% y 88%, respectivamente).

Los trastornos respiratorios, entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC, tos, roncus y disnea, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ORENCIA que en los pacientes tratados con placebo (43% y 24%, respectivamente). El porcentaje de eventos adversos serios fue mayor en los pacientes tratados con ORENCIA que en los pacientes tratados con placebo (27% y 6%), entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC [3 de 37 pacientes (8%)] y neumonía [1 de 37 pacientes (3%)] [véase Advertencias y Precauciones].

Reacciones adversas en pacientes con AR tratados con ORENCIA intravenoso sin tratamiento previo con metotrexato
El Estudio VI fue un ensayo clínico con control activo en pacientes no tratados previamente con metotrexato [véase Estudios Clínicos]. La experiencia de seguridad en estos pacientes fue consistente con los pacientes de los Estudios I-V.

Reacciones adversas en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso o subcutáneo
Los datos que se describen a continuación se derivan del Estudio SC-1. Este fue un estudio aleatorizado, a doble ciego, de doble simulación, de no inferioridad, que comparó la seguridad de ORENCIA administrado por vía subcutánea o intravenosa en 1457 pacientes con AR, que recibieron metotrexato de base y experimentaron una respuesta inadecuada al metotrexato (MTX-IR) [véase Estudios Clínicos]. El perfil de reacciones adversas en pacientes tratados con ORENCIA subcutáneo fue similar al perfil de reacciones adversas en pacientes tratados con ORENCIA intravenoso y consistente con ORENCIA intravenoso administrado en los Estudios I-VI.

Reacciones en el sitio de inyección en pacientes con AR del adulto tratados con ORENCIA subcutáneo
La frecuencia general de reacciones en el sitio de inyección en el Estudio SC-1 fue del 2,6% (19/736) y del 2,5% (18/721) para el grupo de ORENCIA subcutáneo y el grupo de placebo subcutáneo (al que se administró ORENCIA intravenoso), respectivamente [véase Estudios Clínicos]. Todas estas reacciones en el sitio de

inyección (que incluyen hematomas, prurito y eritema) fueron de intensidad leve (83%) a moderada (17%), y ninguna requirió la suspensión del fármaco.

Reacciones adversas en pacientes adultos con APs tratados con ORENCIA intravenoso o subcutáneo

La seguridad de ORENCIA se evaluó en 594 pacientes con APs (341 pacientes tratados con ORENCIA y 253 pacientes tratados con placebo) en dos ensayos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo [véase Estudios Clínicos]. De los 341 pacientes que recibieron ORENCIA, 128 pacientes recibieron ORENCIA intravenoso (PsA-I) y 213 pacientes recibieron ORENCIA subcutáneo (PsA-II).

El perfil de seguridad fue comparable entre ORENCIA administrado por vía intravenosa en el Estudio PsA-I y ORENCIA administrado por vía subcutánea en el Estudio PsA-II y también fue consistente con el perfil de seguridad de ORENCIA en pacientes con AR [véase Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas].

Experiencia en Ensayos Clínicos en Pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Reacciones adversas en pacientes con AIJp tratados con ORENCIA intravenoso

En general, los eventos adversos en pacientes pediátricos con AIJ poliarticular (AIJp) tratados con ORENCIA intravenoso fueron similares en frecuencia y tipo a los observados en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso [véase Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas].

El Estudio JIA-1 fue un estudio de tres partes que incluyó una extensión abierta que evaluó la seguridad de ORENCIA intravenoso en 190 pacientes pediátricos, de 6 a 17 años de edad, con AIJp. La frecuencia general de eventos adversos en el período introductorio abierto de 4 meses del estudio fue del 70%; se produjeron infecciones con una frecuencia del 36% [véase Estudios Clínicos (14.2)]. Las infecciones más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis. Las infecciones se resolvieron sin secuelas, y los tipos de infecciones fueron consistentes con las que se ven comúnmente en poblaciones pediátricas ambulatorias. Otros eventos que ocurrieron con una prevalencia de al menos el 5% fueron cefalea, náuseas, diarrea, tos, pirexia y dolor abdominal.

Se notificó un total de 6 eventos adversos serios [leucemia linfocítica aguda, quiste ovárico, infección por varicela, brote de la enfermedad (2) y desgaste de articulaciones] durante los 4 meses iniciales de tratamiento con ORENCIA intravenoso.

De los 190 pacientes pediátricos con AIJp tratados con ORENCIA intravenoso en ensayos clínicos, hubo un caso de reacción de hipersensibilidad (0,5%). Durante los Períodos A, B y C, se produjeron reacciones agudas relacionadas con la infusión con una frecuencia del 4%, 2% y 3%, respectivamente, y fueron consistentes con los tipos de eventos notificados en adultos.

Tras el tratamiento continuado en el período de extensión de etiqueta abierta, los tipos de eventos adversos fueron similares en frecuencia y tipo a los observados en pacientes adultos, excepto en un solo paciente con diagnóstico de esclerosis múltiple durante el tratamiento de etiqueta abierta.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del análisis.

Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un análisis puede estar influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del análisis, 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 en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios u otros productos de abatacept puede ser engañosa.

Inmunogenicidad en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso

Se analizaron los anticuerpos dirigidos contra la totalidad de la molécula de abatacept o a la porción CTLA-4 del abatacept mediante ensayos ELISA en pacientes con AR durante un máximo de dos años después del tratamiento repetido con ORENCIA intravenoso. Treinta y cuatro de 1993 (2%) pacientes desarrollaron anticuerpos de unión a toda la molécula de abatacept o a la porción CTLA-4 del abatacept.

Como los niveles mínimos de abatacept pueden afectar los resultados de los ensayos, se realizó un análisis de subgrupos. En el análisis de subgrupos, 9 de 154 pacientes (6%) que habían interrumpido el tratamiento con ORENCIA intravenoso durante más de 56 días desarrollaron anticuerpos. Se evaluaron las muestras con actividad confirmada de unión al CTLA-4 con el fin de detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes en un ensayo celular de gen marcador de luciferasa. Seis de los 9 (67%) pacientes evaluables tenían anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes pudo no haber sido informado con precisión debido a la falta de sensibilidad del ensayo.

No se observó correlación alguna entre el desarrollo de anticuerpos contra abatacept y la respuesta clínica o los eventos adversos.

Inmunogenicidad en pacientes con AR del adulto tratados con ORENCIA subcutáneo o intravenoso

El Estudio SC-1 comparó la inmunogenicidad a abatacept luego de la administración subcutánea o intravenosa de ORENCIA. La frecuencia general de inmunogenicidad a abatacept fue del 1% (8/725) y 2% (16/710) para los grupos que recibieron el medicamento por vía subcutánea e intravenosa, respectivamente. La tasa es consistente con la experiencia previa, y no hubo una correlación de la inmunogenicidad con efectos sobre la farmacocinética, la seguridad o la eficacia.

Inmunogenicidad en pacientes con AR del adulto tratados con ORENCIA subcutáneo en monoterapia

El Estudio SC-2 se llevó a cabo para determinar el efecto de la monoterapia con ORENCIA subcutáneo sobre la inmunogenicidad (sin una dosis de carga intravenosa) en 100 pacientes con AR, quienes no habían recibido previamente ORENCIA ni otra CTLA4Ig. Los pacientes de este estudio recibieron ORENCIA por vía subcutánea más metotrexato (n=51) u ORENCIA subcutáneo como monoterapia (n=49). Ningún paciente de ninguno de los grupos desarrolló anticuerpos contra abatacept luego de 4 meses de tratamiento. La seguridad observada en este estudio fue consistente con la observada en los otros estudios subcutáneos.

Inmunogenicidad en pacientes con AR del adulto luego del tratamiento, retiro y posterior reinicio de ORENCIA subcutáneo

El Estudio SC-3 se llevó a cabo para investigar la inmunogenicidad en pacientes con AR del adulto luego del tratamiento, el retiro (tres meses) y el reinicio del tratamiento subcutáneo con ORENCIA (los pacientes fueron tratados en forma concomitante con metotrexato). Ciento sesenta y siete pacientes fueron enrolados en el primer período de tratamiento de 3 meses, y los respondedores (n=120) fueron aleatorizados para recibir ORENCIA por vía subcutánea o placebo durante el segundo período de 3 meses (período de retiro). Los pacientes de este período recibieron luego tratamiento abierto con ORENCIA en el último período de 3 meses del estudio (período 3). Al final del período de retiro, 0/38 pacientes (0%) que seguían recibiendo ORENCIA por vía subcutánea desarrollaron anticuerpos contra abatacept, en comparación con 7/73 pacientes (10%) a quienes se había retirado el tratamiento subcutáneo con ORENCIA durante este período. La mitad de los pacientes que recibieron placebo subcutáneo durante el período de retiro recibieron una infusión intravenosa única de ORENCIA al comienzo del período 3, y la mitad recibieron placebo intravenoso. Al final del período 3, cuando todos los pacientes recibieron nuevamente ORENCIA por vía subcutánea, las tasas de inmunogenicidad fueron de 1/38 (3%) en el grupo que recibió ORENCIA por vía subcutánea todo el tiempo, y 2/73 (3%) en el grupo que había recibido placebo durante el período de retiro. Tras el reinicio de la terapia, no se produjeron reacciones a la inyección ni diferencias en la respuesta a la terapia en pacientes que fueron retirados de la terapia subcutánea por hasta 3 meses, con respecto a aquellos que siguieron recibiendo terapia subcutánea (estos resultados se produjeron independientemente de si los pacientes recibieron una dosis de carga intravenosa o no). La seguridad observada en este estudio fue consistente con la observada en los demás estudios.

Inmunogenicidad en pacientes con AIJp tratados con ORENCIA intravenoso

Los anticuerpos dirigidos contra la molécula completa de abatacept o la porción CTLA-4 de abatacept se evaluaron por medio de ensayos ELISA en pacientes con AIJp después del tratamiento repetido con ORENCIA intravenoso durante la fase abierta del estudio. Para los pacientes que se retiraron del tratamiento por hasta 6 meses durante la fase doble ciego, la tasa de formación de anticuerpos de la porción

CTLA-4 de la molécula fue 41% (22/54), mientras que para aquellos que permanecieron en tratamiento la tasa fue 13% (7/54). Veinte de estos pacientes tenían muestras que pudieron ser evaluadas para detectar anticuerpos con actividad neutralizante; de éstos, 8 pacientes (40%) mostraron anticuerpos neutralizantes.

La presencia de anticuerpos en general fue transitoria y los títulos fueron bajos. La presencia de anticuerpos no se asoció con eventos adversos, cambios en la eficacia o un efecto en la concentración sérica de abatacept. Para pacientes que se retiraron del tratamiento con ORENCIA durante el período doble ciego por hasta seis meses, no se observaron eventos adversos agudos relacionados con la infusión al reiniciar el tratamiento con ORENCIA.

Experiencia Postcomercialización
Se han informado reacciones adversas durante el uso post-aprobación de ORENCIA. Debido a que las reacciones se reportan en forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar en forma precisa la frecuencia o establecer una relación causal con ORENCIA. Sobre la base de la experiencia post comercialización con ORENCIA, se han identificado las siguientes reacciones adversas:
Vasculitis (incluida vasculitis cutánea y vasculitis leucocitoclástica)
- **Nueva psoriasis o agravamiento de la ya existente**
- **Cáncer de piel no melanómico (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas)**
- **Reacciones de angioedema [véase Advertencias y Precauciones]**

Durante la experiencia post comercialización con ORENCIA intravenoso, las reacciones sistémicas a la infusión fueron similares a las observadas en la experiencia en ensayos clínicos con ORENCIA intravenoso, con la excepción de un caso de anafilaxia fatal [véase Advertencias y Precauciones].
Se recibieron informes posteriores a la comercialización de reacciones sistémicas a la inyección (por ejemplo, prurito, opresión de garganta, disnea) después del uso de ORENCIA subcutáneo.

Uso en poblaciones especiales
Uso Pediátrico
Se ha establecido la seguridad y la eficacia de ORENCIA para reducir los signos y síntomas en pacientes de 6 años o más con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa de moderada a grave (ORENCIA se puede usar como monoterapia o en forma concomitante con metotrexato). El uso de ORENCIA para esta indicación está respaldado por evidencia de los siguientes estudios:

Uso intravenoso: Estudio aleatorizado, de eficacia, seguridad y farmacocinética del retiro de ORENCIA intravenoso en 190 pacientes pediátricos de 6 a 17 años con AIJp [véase Farmacología Clínica y Estudios Clínico]. Dado que los análisis de farmacocinética poblacional (PK) (después de la administración intravenosa de

ORENCIA) mostraron que la depuración de abatacept aumentaba con el peso corporal basal, ORENCIA intravenoso se administra en función del peso o en función del rango de peso [véase Posología y Administración]. No se ha estudiado la administración intravenosa de ORENCIA en pacientes menores de 6 años.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ORENCIA en pacientes pediátricos para indicaciones distintas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp). No se ha establecido la seguridad y la efectividad de ORENCIA en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad.

Se desconoce si abatacept puede atravesar la placenta y llegar al feto cuando la mujer es tratada con ORENCIA durante el embarazo. Dado que abatacept es un agente inmunomodulador, se desconoce la seguridad de administrar vacunas a virus vivos a los bebés expuestos a abatacept en el útero materno. Se deben considerar los riesgos y beneficios antes de vacunar a dichos niños.

Datos de toxicidad en animales jóvenes
Un estudio en animales jóvenes realizado en ratas a las que se administró abatacept desde los 4 hasta los 94 días de edad (antes de la madurez del sistema inmunológico) mostró un aumento en la incidencia de infecciones que condujeron a la muerte en todas las dosis en comparación con los controles. Se observaron alteraciones en subconjuntos de células T, que incluyeron un aumento de las células T-coadyuvantes y una reducción de las células T-reguladoras. Además, se observó la inhibición de las respuestas de anticuerpos dependientes de células T (TDAR). Tras el seguimiento de estos animales hasta la edad adulta, se observó inflamación linfocítica de los islotes tiroideos y pancreáticos. Por el contrario, los estudios en ratones y monos adultos no han demostrado resultados similares. Como el sistema inmunológico de la rata no está desarrollado en las primeras semanas después del nacimiento, se desconoce la relevancia de estos resultados para los humanos.

Uso Geriátrico
En los estudios clínicos se administró ORENCIA a un total de 323 pacientes de 65 años o más, incluyendo 53 pacientes de 75 años o más. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes geriátricos (pacientes de 65 años de edad o más) y los adultos más jóvenes, y el resto de la experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre pacientes geriátricos y adultos más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos pacientes geriátricos. La frecuencia de infecciones y malignidades serias entre los pacientes mayores de 65 años tratados con ORENCIA fue superior a la que se observó en los pacientes menores de 65. Como existe una mayor incidencia de infecciones y malignidades en la población geriátrica en general, el tratamiento deberá administrarse con precaución a los pacientes de edad avanzada.

Embarazo y Lactancia.
Embarazo.
Registro de Exposición al Fármaco durante el Embarazo
Existe un registro de exposición al fármaco durante el embarazo que monitorea los resultados de los embarazos en mujeres expuestas a ORENCIA durante el embarazo.

Síntesis del riesgo
Los datos sobre el uso de ORENCIA en mujeres embarazadas son insuficientes para informar sobre el riesgo asociado con el fármaco. En estudios de toxicología reproductiva realizados en ratas y conejos, no se observaron malformaciones fetales con la administración intravenosa de ORENCIA durante la organogénesis en dosis que produjeron exposiciones de aproximadamente 29 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 10 mg/kg/mes en función del AUC. Sin embargo, en un estudio de desarrollo pre- y post-natal en ratas, ORENCIA alteró la función inmune en las ratas hembras a 11 veces la MRHD en función del AUC.

Datos
Datos en humanos
No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de ORENCIA en mujeres embarazadas.
Los datos sobre el uso de ORENCIA en mujeres embarazadas son insuficientes para informar sobre el riesgo asociado con el fármaco.

Datos en animales
La administración intravenosa de abatacept durante la organogénesis a ratones (10, 55 ó 300 mg/kg/día), ratas (10, 45 ó 200 mg/kg/día) y conejos (10, 45 ó 200 mg/kg cada 3 días) produjo exposiciones en ratas y conejos que fueron aproximadamente 29 veces la MRHD en función del AUC (a dosis maternas de 200 mg/kg/día en ratas y conejos), y no se observó embriotoxicidad ni malformaciones fetales en ninguna especie.

En un estudio del desarrollo pre- y post-natal en ratas (10, 45 ó 200 mg/kg cada 3 días desde el día de gestación 6 hasta el día de lactancia 21), se produjeron alteraciones de la función inmune en la descendencia femenina –consistentes en un aumento de 9 veces en la respuesta de anticuerpos dependientes de células T en comparación con los controles el día posnatal (PND) 56 y tiroiditis en una sola cría hembra en el PND 112– a aproximadamente 11 veces la MRHD en función del AUC (a una dosis materna de 200 mg/kg). No se observaron efectos adversos a aproximadamente 3 veces la MRHD (una dosis materna de 45 mg/kg). No se sabe si las perturbaciones inmunológicas en ratas son indicadores relevantes de un riesgo para el desarrollo de enfermedades autoinmunes en humanos expuestos en el útero a abatacept. La exposición a abatacept en las ratas jóvenes, que pueden ser más representativas del estado del sistema inmune del feto en humanos, dio como resultado anomalías del

sistema inmune que incluyeron inflamación de la tiroides y el páncreas [véase Toxicología No Clínica].

Lactancia.
Resumen del Riesgo
No hay información con respecto a la presencia de abatacept en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Sin embargo, abatacept estuvo presente en la leche de las ratas en período de lactancia que recibieron abatacept.

Vía de administración: Inyección subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

Posología en la Artritis Reumatoidea del Adulto
En pacientes adultos con AR, administrar por infusión intravenosa o por inyección subcutánea.
ORENCIA puede usarse como monoterapia o concomitantemente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) distintos de inhibidores de JAK o bFAMEs (por ejemplo, antagonistas del TNF).

Régimen de Dosificación Intravenosa
Reconstituir ORENCIA polvo liofilizado y administrar luego de la dilución [véase Posología y Administración] en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos, según el esquema de dosificación basado en el rango de peso que se especifica en la Tabla 1. Luego de la infusión intravenosa inicial, administrar como infusión intravenosa a las 2 y 4 semanas y, posteriormente, cada 4 semanas.

Tabla 1: Dosificación de ORENCIA para Infusión Intravenosa en Pacientes con AR del Adulto

Peso Corporal del Paciente Adulto	Dosis	Número de Viales[a]
Menos de 60 kg	500 mg	2
De 60 a 100 kg	750 mg	3
Más de 100 kg	1000 mg	4

[a] Cada vial contiene 250 mg de abatacept para administración.

Régimen de Dosificación Subcutánea
Antes de la primera dosis subcutánea, se puede administrar una dosis de carga opcional en forma de una única infusión intravenosa (según las categorías de peso corporal enumeradas en la Tabla 1). Si se usa una dosis de carga intravenosa, administrar la primera inyección subcutánea dentro del día posterior a la infusión. Administrar ORENCIA 125 mg en jeringas prellenadas por inyección subcutánea una vez por semana [véase Posología y Administración].

En pacientes que cambian de terapia intravenosa con ORENCIA a administración subcutánea, administrar la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

Posología en la Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular
Para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp), se puede administrar ORENCIA como infusión intravenosa (solo en pacientes de 6 años de edad o más) [véase Uso en Poblaciones Específicas]. ORENCIA se puede usar como monoterapia o en forma concomitante con metotrexato.

Régimen de Dosificación Intravenosa
Administrar ORENCIA en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos según el peso corporal [véase Posología y Administración]:

- **Si el peso corporal es menor a 75 kg, administrar una dosis de 10 mg/kg.**
- **Si el peso corporal es de 75 kg o más, administrar una dosis de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 1 (seguir el régimen de dosis intravenosa del adulto), sin exceder la dosis máxima de 1000 mg.**

Después de la infusión intravenosa inicial, administrar infusiones a las 2 y 4 semanas, y luego cada 4 semanas. La porción no utilizada en los viales debe ser descartada inmediatamente.

Posología en la Artritis Psoriásica del Adulto
En pacientes adultos con artritis psoriásica, administrar como infusión intravenosa o inyección subcutánea. ORENCIA puede usarse con o sin FAMEs no biológicos.

Régimen de Dosificación Intravenosa
Administrar ORENCIA en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos utilizando el esquema de dosificación basado en el peso de la Tabla 1. Luego de la administración intravenosa inicial, administrar una infusión intravenosa a las 2 y 4 semanas, y luego cada 4 semanas.

Régimen de Dosificación Subcutánea
Administrar ORENCIA 125 mg por vía subcutánea una vez por semana (sin necesidad de una dosis de carga intravenosa) [véase Posología y Administración]
En pacientes que cambian de infusiones de ORENCIA intravenoso a administración subcutánea, administrar la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

Instrucciones para la Preparación y Administración de la Infusión Intravenosa
Calcular la dosis de ORENCIA, el volumen total de solución reconstituida requerido y la cantidad de viales de ORENCIA necesarios. Para una dosis completa, quizá se requiera menos que el contenido total de un vial o más de un vial. Usando una técnica aséptica, reconstituir, diluir y luego administrar ORENCIA de la siguiente manera:

Reconstitución

1. **Usar el vial solo si presenta vacío.**
2. **Reconstituir cada vial de polvo liofilizado de ORENCIA suministrado (cada vial proporciona 250 mg de abatacept) con 10 mL de agua estéril para uso inyectable, USP (dirigir el chorro hacia la pared interna del vial) para obtener una concentración de 25 mg/mL. Usar únicamente la jeringa sin silicona proporcionada con una aguja de calibre 18 a 21:**
   a. **Si accidentalmente se reconstituye ORENCIA polvo liofilizado usando una jeringa siliconada, la solución puede desarrollar algunas partículas translúcidas (descartar toda solución preparada con jeringas siliconadas).**
   b. **Si la jeringa descartable sin silicona se cae o se contamina de otra forma, usar una nueva jeringa descartable sin silicona.**
3. **Rotar suavemente el vial para minimizar la formación de espuma, hasta que el contenido se disuelva por completo. No batir. Evitar la agitación prolongada o vigorosa.**
4. **Tras la completa disolución del polvo liofilizado, ventilar el vial con una aguja para disipar la espuma que pudiera estar presente.**
5. **Inspeccionar visualmente la solución reconstituida (la solución debe ser transparente y de incolora a color amarillo pálido). No usar si presenta partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas.**
6. **Repetir los pasos 2) a 5) si se necesitan dos, tres o cuatro viales para una dosis (véase la Tabla 1).**

Dilución

7. **La solución reconstituida de ORENCIA debe diluirse adicionalmente hasta 100 mL de la siguiente manera:**
   a. **De una bolsa para infusión o frasco de 100 mL de cloruro de sodio al 0,9% para uso inyectable, USP, retirar un volumen igual al volumen de solución reconstituida de ORENCIA requerida para la dosis del paciente.**
   b. **Agregar lentamente la solución reconstituida de ORENCIA a la bolsa para infusión o el frasco usando la jeringa descartable sin silicona provista con cada vial.**
   c. **Mezclar suavemente. No agitar la bolsa o el frasco. La concentración final de abatacept en la bolsa o el frasco dependerá de la cantidad de abatacept agregado, pero no debe superar los 10 mg/mL. Descartar inmediatamente toda porción no usada del vial de ORENCIA.**

Administración

8. **Antes de la administración, inspeccionar visualmente la solución diluida de ORENCIA para detectar material particulado y decoloración. En caso que se observe cualquier material particulado o decoloración, descartar la solución.**

9. **Administrar toda la solución diluida de ORENCIA durante un período de 30 minutos con un equipo de infusión y un filtro estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (con un tamaño de poro de 0,2 µm a 1,2 µm).**
10. **La infusión de la solución diluida de ORENCIA debe completarse dentro de las 24 horas de reconstituidos los viales de ORENCIA.**

No infundir ORENCIA en forma concomitante por la misma vía intravenosa con otros agentes. No se han realizado estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la coadministración de ORENCIA con otros fármacos.

Conservación de la solución diluida de ORENCIA

La solución diluida de ORENCIA se puede conservar a temperatura ambiente o refrigerada a una temperatura de 2ºC a 8ºC hasta 24 horas antes de usar. Descartar la solución diluida si no se administra dentro de las 24 horas.

Recomendaciones para la Administración Subcutánea
Las jeringas prellenadas de ORENCIA son:

- **para uso subcutáneo únicamente y no deben emplearse para infusión intravenosa**
- **para ser utilizadas bajo la supervisión de un médico.**

Tras recibir una instrucción adecuada sobre la técnica de inyección subcutánea, el paciente o un cuidador puede aplicar una inyección subcutánea de ORENCIA (jeringa prellenada) si el médico lo considera apropiado. Se debe indicar a pacientes y/o cuidadores que sigan las directivas proporcionadas en las Instrucciones de Uso para obtener detalles adicionales sobre la administración. Indicarles específicamente que se inyecten la cantidad completa (que proporciona la dosis adecuada de ORENCIA), que vayan rotando los lugares de inyección, y que eviten las inyecciones en áreas donde la piel esté sensible, amoratada, enrojecida o dura.

Inspeccionar visualmente el producto antes de su administración para detectar material particulado y decoloración. No utilizar las jeringas prellenadas de ORENCIA en los que se observe material particulado o decoloración. ORENCIA debe ser de transparente a levemente opalescente, y entre incoloro y color amarillo pálido.

Sobredosis:
Se administraron dosis de hasta 50 mg/kg (5 veces la dosis máxima recomendada) por vía intravenosa sin efectos tóxicos aparentes. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

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

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se relacionará y detallará en el acto administrativo.

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

3.6.5 TREMFYA® 100 mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20123370
Radicado : 20241325859
Fecha : 16/12/2024
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada por 1 mL contiene 100 mg de guselkumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas de moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

TREMFYA®, solo o en combinación con metotrexato (MTX) está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada o que son intolerantes a medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés).

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS noviembre 2019 allegado mediante radicado 20241325859.
- Información para Prescribir versión CCDS noviembre 2019 allegado mediante radicado 20241325859.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de actualización de registro sanitario y aprobación de inserto e información para prescribir versión CCDS noviembre 2019 allegados mediante Radicado 20241325859, para el medicamento Tremfya®, principio activo guselkumab, en las indicaciones: *"Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas de moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos. TREMFYA®, solo o en combinación con metotrexato (MTX) está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada o que son intolerantes a medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés)".*

El interesado allega evidencia relacionada con la experiencia posautorización de guselkumab indica que la exposición acumulada estimada mundial, calculada a partir de datos de distribución bajo un esquema de 100 mg por vía subcutánea (Semana 0, 4 y luego cada 8 semanas), alcanzó 407.104 años-paciente (PY) con base en 325.684.760 mg distribuidos globalmente hasta el 30 de junio de 2023. En cuanto al perfil de seguridad, no se identifican señales de abuso o dependencia, coherente con las propiedades farmacológicas de los anticuerpos monoclonales. Los riesgos identificados incluyen reacciones graves de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, clasificadas como raras (≥1/10.000 y <1/1.000), con una incidencia de 0.1% en la población global de ensayos clínicos combinados (psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), sin eventos en estudios de pustulosis palmoplantar. Entre los riesgos potenciales, las infecciones graves se observaron con una frecuencia de 1.9% en los ensayos combinados principales y 1.6% en los estudios de pustulosis palmoplantar, sin evidencia de incremento respecto a placebo durante los periodos controlados, aunque con reportes en farmacovigilancia; estos riesgos pueden estar influenciados por comorbilidades, inmunosupresión concomitante y factores epidemiológicos como tuberculosis. Asimismo, las neoplasias ocurrieron en el 1.3% de los pacientes en los ensayos principales y 1.1% en pustulosis palmoplantar, sin aumento aparente frente a comparadores, aunque persiste incertidumbre biológica asociada a la inhibición de IL-23. La evidencia global sugiere que estos eventos adversos ocurren con baja frecuencia y no modifican de manera significativa el balance beneficio-riesgo del fármaco; sin embargo, persisten vacíos de información relevantes, particularmente en la exposición durante el embarazo y en la seguridad a largo plazo, lo que justifica la continuidad de actividades de farmacovigilancia y evaluación regulatoria.

La evidencia derivada de los estudios fundamentales CNTO1959PSO3001 y CNTO1959PSO3002 demuestra que guselkumab, administrado a dosis de 100 mg por vía subcutánea en las semanas 0, 4 y posteriormente cada 8 semanas (q8w), presenta un perfil beneficio-riesgo favorable en pacientes con psoriasis en placa moderada a severa, evidenciado inicialmente a 48 semanas y consistentemente sostenido con datos

de seguimiento hasta 3 años, con mantenimiento de una mejoría clínica significativa en signos y síntomas de la enfermedad. En el análisis a largo plazo, la eficacia se mantiene con el esquema q8w, y en el estudio PSO3002 se observó una proporción significativamente mayor de pacientes que conservaron una respuesta PASI 90 en el grupo en mantenimiento frente al grupo con retirada aleatorizada; adicionalmente, estas mejoras objetivas se correlacionaron con resultados reportados por los pacientes. En escenarios de retirada y reinducción terapéutica, aproximadamente 80.4% de los pacientes retomaron una respuesta PASI 90 a las 20 semanas tras reiniciar tratamiento, lo que aporta evidencia relevante de efectividad en condiciones de práctica clínica. En términos de seguridad, el perfil a 3 años fue consistente con los datos a 1 año, sin incremento en la incidencia de eventos adversos (EA), eventos adversos serios (EAS), infecciones o discontinuaciones relacionadas con el tratamiento, ni evidencia de riesgos acumulativos con la exposición prolongada; asimismo, no se reportaron reacciones anafilácticas ni cuadros tipo enfermedad del suero, y no se identificaron nuevas reacciones adversas a medicamentos ni la necesidad de modificar el plan de gestión de riesgos.

El estudio CNTO1959PSO3003 evaluó la eficacia del cambio terapéutico de ustekinumab a guselkumab en pacientes con psoriasis en placas que no alcanzaron una respuesta adecuada con ustekinumab (IGA ≥2 en la semana 16). El análisis primario se basó en el número de visitas entre las semanas 28 y 40 en las que los pacientes alcanzaron respuestas elevadas según los criterios IGA y PASI, con el fin de evaluar la consistencia de la respuesta clínica a lo largo del tiempo y minimizar el efecto de las variaciones farmacocinéticas entre ambos tratamientos. Todos los desenlaces primarios y secundarios ajustados por multiplicidad fueron alcanzados (p≤0.001 en todas las comparaciones), observándose que los pacientes tratados con guselkumab lograron respuestas clínicas aproximadamente dos veces más frecuentes que aquellos que continuaron con ustekinumab. Las diferencias a favor de guselkumab en la tasa de respuesta PASI 90 fueron evidentes desde la semana 20 y aumentaron progresivamente hasta la semana 40. Asimismo, guselkumab mostró una mejoría significativamente superior en los desenlaces reportados por los pacientes, con un mayor número promedio de visitas con DLQI de 0 o 1 entre las semanas 28 y 40 (1.4 vs. 0.7 visitas; p=0.002) y con PSSD de síntomas igual a 0 (0.6 vs. 0.3 visitas; p=0.028). En conjunto, los resultados demuestran que los pacientes con respuesta insuficiente a ustekinumab obtuvieron un beneficio clínico significativamente mayor al cambiar a guselkumab que al continuar con el tratamiento inicial.

En el estudio PSO3006, la evaluación integral del balance beneficio-riesgo de guselkumab administrado mediante el dispositivo SelfDose® (pluma precargada) demuestra que los resultados de eficacia, seguridad, farmacocinética (PK) e inmunogenicidad son comparables a los observados con el dispositivo previamente aprobado UltraSafe Plus® (jeringa precargada), sin evidencia de diferencias clínicamente significativas en el perfil del medicamento. En este contexto, la equivalencia terapéutica entre ambas presentaciones, sumada a las ventajas operativas

del dispositivo SelfDose® (caracterizado por su diseño intuitivo y facilidad de uso), respalda su autorización de comercialización desde una perspectiva de evaluación de tecnologías en salud y adopción clínica.

Con respecto al estudio de Fase 3 PSO3009, primer ensayo comparativo directo entre un inhibidor de IL-23 (guselkumab) y un inhibidor de IL-17A (secukinumab); los resultados demuestran que, a las dosis aprobadas, guselkumab alcanzó una superioridad en eficacia a largo plazo, evidenciada por el desenlace primario de respuesta PASI 90 a la semana 48, con una diferencia clínicamente relevante de aproximadamente 15% a su favor, hallazgo consistente en múltiples análisis de sensibilidad que confirman la robustez metodológica. En los desenlaces secundarios, guselkumab mostró no inferioridad en PASI 75 en las semanas 12 y 48, sin alcanzar superioridad estadística en este punto inicial del análisis jerárquico, lo que limitó las comparaciones inferenciales posteriores; no obstante, los análisis descriptivos evidenciaron un desempeño numéricamente superior de guselkumab en desenlaces tardíos (PASI 100, IGA 0 e IGA 0/1 a la semana 48), mientras que secukinumab mostró ventajas numéricas en desenlaces tempranos (PASI 90 y PASI 75 a la semana 12). Ambos tratamientos mostraron un perfil de seguridad comparable y adecuada tolerabilidad, sin inconsistencias con la evidencia previa de guselkumab.

La evidencia de seguridad derivada de los estudios clínicos Fase 2 y 3 de guselkumab en psoriasis en placa muestra un perfil favorable y consistente, con baja frecuencia de eventos adversos graves y sin señales emergentes relevantes. En los seis estudios centrales se reportaron 3 muertes durante el periodo de seguimiento (asociadas a adalimumab, ustekinumab y guselkumab), y posteriormente 2 muertes adicionales en estudios en curso, sin patrón que sugiera relación causal clara con el fármaco. La proporción de eventos adversos serios (EAS) fue baja, estable hasta 48 semanas y comparable con placebo y adalimumab, siendo las infecciones los EAS más frecuentes, generalmente eventos aislados. Las infecciones, pese a constituir un riesgo teórico, no mostraron incremento respecto a comparadores; las tasas de infecciones graves fueron bajas (1.03/100 pacientes-año [IC95%: 0.49–1.89] para guselkumab vs 1.73/100 pacientes-año [IC95%: 0.75–3.42] para adalimumab), sin casos de tuberculosis activa u oportunista con guselkumab hasta la semana 48. Las neoplasias fueron infrecuentes, con tasas de 0.62/100 pacientes-año (IC95%: 0.23–1.34) para cáncer de piel no melanoma y 0.31/100 pacientes-año (IC95%: 0.06–0.90) para otras malignidades, consistentes con lo esperado en población general (SIR=0.72 [IC95%: 0.15–2.11]). Los eventos cardiovasculares mayores (MACE) mostraron tasas bajas (0.41–0.48/100 pacientes-año), comparables con adalimumab, y en PSO3003 se observaron en 1.5% de los pacientes con guselkumab frente a 0.8% con ustekinumab. Las reacciones en el sitio de inyección fueron poco frecuentes (2.6%), generalmente leves y menores que con adalimumab (7.2%–8.8%), sin discontinuaciones. No se reportaron anafilaxia ni síndromes tipo enfermedad del suero con guselkumab hasta la semana 48. Los eventos de exacerbación de psoriasis fueron raros (<1%), y el rebote tras suspensión fue excepcional (0.3%). En cuanto a seguridad neuropsiquiátrica, no se evidenció aumento

del riesgo de conducta suicida, con una tasa de 0.10/100 pacientes-año para guselkumab frente a 0.43/100 pacientes-año con adalimumab. En conjunto, estos hallazgos respaldan un perfil de seguridad estable, con baja incidencia de eventos graves y sin incremento del riesgo con mayor exposición, consistente con un balance beneficio-riesgo favorable.

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

Composición: Cada jeringa prellenada por 1 mL contiene 100 mg de guselkumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas de moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

TREMFYA®, solo o en combinación con metotrexato (MTX) está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada o que son intolerantes a medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés).

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes. Infecciones activas clínicamente importantes (por ejemplo, tuberculosis activa).

Precauciones y advertencias:
Elevaciones de las transaminasas hepáticas
En ensayos clínicos de artritis psoriásica se observó un aumento en la incidencia de elevaciones de las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con guselkumab cada 4 semanas (c4s) en comparación con los pacientes tratados con guselkumab c8s o con placebo.

Cuando se prescriba guselkumab c4s en artritis psoriásica, se recomienda evaluar las enzimas hepáticas al inicio y posteriormente de acuerdo con el control habitual del paciente. Si se observan aumentos de la alanina aminotransferasa [ALT] o la aspartato aminotransferasa [AST] y se sospecha una lesión hepática inducida por el fármaco, se debe interrumpir temporalmente la administración del tratamiento hasta descartar este diagnóstico.

Infecciones

TREMFYA® puede aumentar el riesgo de infección. El tratamiento con TREMFYA® no se debe iniciar en pacientes con una infección activa clínicamente importante hasta que la infección remita o sea tratada adecuadamente.

Se han observado infecciones en ensayos clínicos en psoriasis en placas (23% frente al 21% para el placebo; ≤ 0.2% de infecciones graves en ambos grupos) y artritis psoriásica (21% en el grupo de TREMFYA® y en el grupo de placebo; ≤ 0.8% de infecciones graves en ambos grupos).

Instruir a los pacientes tratados con TREMFYA® para que acudan al médico si aparecen signos o síntomas de infección crónica o aguda clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o seria o no está respondiendo a la terapia estándar, monitorear cercanamente al paciente y discontinuar TREMFYA® hasta que la infección remita.

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento
En estudios clínicos, los sujetos con tuberculosis (TB) latente que fueron tratados concomitantemente con TREMFYA® y profilaxis apropiada contra la TB no desarrollaron TB. Evaluar a los pacientes para detectar infección por TB antes de iniciar el tratamiento con TREMFYA®. Iniciar el tratamiento de la TB latente antes de administrar TREMFYA®. Los pacientes que reciben TREMFYA® deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. No administrar TREMFYA® a pacientes con infección por TB activa. Considerar la terapia antituberculosa antes de iniciar TREMFYA® en pacientes con antecedentes de TB latente o activa en los que no se pueda confirmar un curso adecuado de tratamiento.

Inmunizaciones
Antes de iniciar la terapia con TREMFYA®, considerar completar todas las inmunizaciones apropiadas para la edad de acuerdo con las guías actuales de inmunización. Evitar el uso de vacunas vivas en pacientes tratados con TREMFYA®. No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas vivas o inactivadas.

Reacciones de hipersensibilidad
Se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo anafilaxis en la fase posterior a la comercialización. Algunas reacciones de hipersensibilidad graves se produjeron varios días después del tratamiento con guselkumab, incluyendo casos de urticaria y disnea. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe discontinuar de inmediato la administración de TREMFYA® y se debe instaurar la terapia adecuada.

Interacciones:
Terapia inmunosupresora o fototerapia concomitantes

En estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad y eficacia de TREMFYA® en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o fototerapia.

Interacciones con sustratos del CYP450
Aunque la actividad de las enzimas del CYP450 puede estar alteradas por el aumento de los niveles de ciertas citocinas (por ejemplo, IL-1, IL-6, IL-10, TNFα, interferón) durante la inflamación crónica, un estudio in vitro utilizando hepatocitos humanos demostró que la IL-23 no alteró la expresión o la actividad de las enzimas múltiples del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4).

En un estudio en fase 1 de sujetos con psoriasis en placas de moderada a grave, los cambios en las exposiciones sistémicas (Cmáx y AUCinf) a midazolam, S-warfarina, omeprazol, dextrometorfano y cafeína después de una única dosis de guselkumab no fueron clínicamente relevantes (ver sección Propiedades farmacocinéticas), lo que indica que son improbables las interacciones farmacológicas entre guselkumab y los sustratos de varias enzimas del CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2). No es necesario ajustar la dosis cuando se coadministra guselkumab y los sustratos del CYP450.

Vacunas vivas/agentes infecciosos terapéuticos
No se debe administrar vacunas vivas mientras que un paciente es sometido a la terapia con TREMFYA® (ver sección Advertencias y Precauciones - Inmunización).

Reacciones adversas:
En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que razonablemente se consideraron asociados causalmente con el uso de TREMFYA® en base a la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre el evento adverso. Una relación causal con guselkumab no se puede establecer de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos con psoriasis y artritis psoriásica
El perfil de seguridad de TREMFYA® se basa en los datos de los estudios de fase 2 (PSO2001, PSA2001) y fase 3 (VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE, ORION, ECLIPSE, DISCOVER 1, DISCOVER 2) en 3940 sujetos, incluyendo 2711 con psoriasis en placas y 1229 sujetos con artritis psoriásica. La duración de la exposición a TREMFYA® se presenta en la tabla 1.

Tabla 1: Exposición a largo plazo a TREMFYA® en los estudios de fase 2 y fase 3

Duración de la exposición	Número de sujetos
≥ 1 año	2843[a]
≥ 2 años	1516[b]
≥ 3 años	692[b]

[a]Estudios de psoriasis en placas y artritis psoriásica
[b]Estudios de psoriasis en placas

Reacciones adversas

Las reacciones adversas a TREMFYA® se presentan en la tabla 2. La frecuencia de las reacciones adversas se basó en las que ocurrieron durante los períodos controlados con placebo de los estudios en psoriasis (VOYAGE 1 y VOYAGE 2) y artritis psoriásica (DISCOVER 1 y DISCOVER 2). En general, el perfil de seguridad fue generalmente similar entre las dosis y las indicaciones. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan dentro del sistema de clasificación de órganos designados en orden de frecuencia decreciente, utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100; <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1000; <1/100)
Raras (≥1/10000; (<1/1000)

Tabla 2: Resumen de reacciones adversas en estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	**Muy frecuente: infecciones en el tracto respiratorio** **Poco frecuente: infecciones por herpes simple, infecciones por tiña, gastroenteritis**
Investigaciones	**Frecuente: transaminasas incrementadas** **Poco frecuente: disminución del recuento de neutrófilos**
Trastornos del sistema nervioso	**Frecuente: dolor de cabeza**
Trastornos gastrointestinales	**Frecuente: diarrea**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	**Frecuente: artralgia**
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	**Frecuente: eritema en el lugar de la inyección** **Poco frecuente: dolor en el lugar de la inyección**

Gastroenteritis

En VOYAGE 1 y VOYAGE 2, durante el período controlado con placebo, la gastroenteritis fue más frecuente en el grupo tratado con TREMFYA® (1.1%) que en el grupo del placebo (0.7%). Los eventos adversos de gastroenteritis no fueron graves y no conllevaron a la discontinuación de TREMFYA® hasta la semana 48.

Reacciones en el lugar de la inyección

En VOYAGE 1 y VOYAGE 2 hasta la semana 48, el 0.7% de las inyecciones de TREMFYA® y el 0.3% de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el lugar de la inyección. Los eventos adversos de eritema en el lugar de la inyección y dolor en el lugar de la inyección fueron todos de intensidad leve a moderada, ninguno fue grave y ninguno conllevó a la discontinuación de TREMFYA®.

Datos posteriores a la comercialización

Adicionalmente a las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y descritos anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 3). Debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. En la tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuentes	**≥ 1/10**
Frecuentes	**≥ 1/100 y < 1/10**
Poco frecuentes	**≥ 1/1000 y < 1/100**
Raras	**≥ 1/10000 y < 1/1000**
Muy raro	**< 1/10000, incluyendo los reportes aislados**
Desconocido	**No se puede estimar a partir de los datos disponibles**

Tabla 3: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con guselkumab

Sistema de clasificación de Órganos Reacción adversa	**Categoría de frecuencia estimada a partir de estudios clínicos con TREMFYA®**
Trastornos del sistema inmune	
Hipersensibilidad	**Poco frecuente**
Anafilaxis	**Poco frecuente**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Erupción	**Poco frecuente**
Urticaria	**Poco frecuente**
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	
Reacciones en el lugar de la inyección	**Frecuente**

Sobredosis

Se han administrado dosis únicas intravenosas de TREMFYA® de hasta 987 mg (10 mg/kg) en voluntarios sanos y dosis únicas subcutáneas de TREMFYA® de hasta 300 mg en sujetos con psoriasis en placas en estudios clínicos sin detectar toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, monitorear al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y administrar inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

Poblaciones especiales:
Pediatría (< 18 años de edad)
No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de TREMFYA® en pacientes pediátricos; por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosificación (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Ancianos (≥ 65 años de edad)
De los 3940 pacientes con psoriasis en placas y artritis psoriásica expuestos a TREMFYA® en ensayos clínicos de fase 2 y fase 3, un total de 239 pacientes tenían ≥ 65 años y 19 pacientes tenían ≥ 75 años. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la efectividad entre pacientes ancianos y jóvenes que recibieron TREMFYA® en los estudios clínicos. Sin embargo, el número de pacientes ≥ 65 años no fue suficiente para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal
No se han realizado estudios específicos de TREMFYA® en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática
No se han realizado estudios específicos de TREMFYA® en pacientes con insuficiencia hepática.

Embarazo y Lactancia.
Mujeres en edad fértil
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 12 semanas después del tratamiento.

Embarazo
No hay datos sobre el uso de guselkumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario / fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de TREMFYA® durante el embarazo.

Lactancia
No existen datos sobre la presencia de guselkumab en la leche humana, sus efectos sobre el lactante o los efectos en la producción de leche. Guselkumab no se detectó en la leche del mono cinomolgo en periodo de lactancia (ver sección Información no clínica). Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de TREMFYA®.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de guselkumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la fertilidad.

Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias.
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas con TREMFYA®.

Vía de administración:

Dosificación y Grupo etario:
Dosis - Adultos (≥ 18 años)
TREMFYA® se administra por inyección subcutánea.

Psoriasis en placas
La dosis recomendada de TREMFYA® es 100 mg administrados en inyección subcutánea en la semana 0, semana 4 y posteriormente cada 8 semanas.

Artritis psoriásica
TREMFYA® debe administrarse utilizando un régimen de dosificación de:
• 100 mg en la semana 0, semana 4 y posteriormente cada 8 semanas, o
• 100 mg en la semana 0 y posteriormente cada 4 semanas.
(Ver sección Estudios clínicos, Respuesta radiográfica)

TREMFYA® puede administrarse solo o en combinación con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional (csDMARD, por sus siglas en inglés) (por ejemplo, metotrexato).

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10 y 15.2.0.0.N10

La Sala recomienda ajustar las Normas Farmacológicas 5.2.0.0.N10 y 15.2.0.0.N10, en el sentido de aclarar el código ATC y la concentración, así:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L04AC16	GUSELKUMAB	SOLUCIÓN INYECTABLE	100 mg / 1 mL (Jeringa prellenada x 1 mL y Pluma prellenada x 1 mL)

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS noviembre 2019 y la información para prescribir versión CCDS noviembre 2019 allegados mediante Radicado 20241325859.

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se relacionará y detallará en el acto administrativo.

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

3.6.6 BIOFIGRAN 300 µg

Expediente : 214314
Radicado : 20241326479
Fecha : 16/12/2024
Interesado : BIOSIDUS S.A.

Composición:
Cada vial contiene 300 microgramos de filgrastim*, en 1 mL de solución.
*Factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) humano metionilado recombinante producido en células de Escherichia coli mediante tecnología de recombinación de ADN.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:
Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora.
Biofigran® reduce la incidencia y duración de la neutropenia y la neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional por enfermedades malignas (excepto leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Pacientes con leucemia mieloide aguda sometidos a quimioterapia de inducción o consolidación.
Biofigran ® está indicado para reducir el tiempo de recuperación de los neutrófilos y la duración de la fiebre, después de la quimioterapia de inducción o consolidación de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA)

Pacientes con cáncer sometidos a trasplante de médula ósea.
Biofigran ® está indicado para reducir la duración de la neutropenia y sus secuelas clínicas (por ejemplo, neutropenia febril) en pacientes con neoplasias no mieloides que reciben tratamiento con quimioterapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea o de células madre periféricas.

Pacientes en los que se induce movilización de células progenitoras hemopoyéticas hacia sangre periférica, para su posterior recolección e infusión autóloga o alogénica.
Biofigran® está indicado para inducir la movilización de células progenitoras hemopoyéticas hacia la sangre periférica para su recolección mediante leucoaféresis.

Pacientes con Neutropenia Crónica Severa (neutropenia congénita severa – NCS-, neutropenia cíclica, o neutropenia idiopática).
La administración prolongada de Biofigran® está indicada para disminuir la incidencia y duración de complicaciones de la neutropenia (por ejemplo, fiebre, infecciones, úlceras orofaríngeas) en pacientes sintomáticos con neutropenia congénita severa (NCS), neutropenia cíclica, o neutropenia idiopática (historia de infecciones severas o recurrentes).

Pacientes expuestos agudamente a dosis mielosupresoras de irradiación (Síndrome de Irradiación aguda).
Biofigran® está indicado para aumentar la sobrevida en pacientes expuestos agudamente a dosis mielosupresoras de irradiación.

Neutropenia asociada al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).
Biofigran® está indicado para el tratamiento de pacientes con SIDA que presentan neutropenia persistente, asociada a infecciones por organismos oportunistas (como el citomegalovirus), o a agentes antivirales (como zidovudina o ganciclovir).

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 154756 allegado mediante radicado 20241326479

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada Mediante Radicado 20241326479, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de actualización de registro sanitario para filgrastim (Biofigran®) 300 microgramos solución inyectable; asimismo, aprobación de inserto Versión 154756 allegado mediante Radicado 20241326479.

El interesado incluye información de farmacovigilancia de enero 2021 a diciembre 2023. La Sala encuentra que, en la información para prescribir allegada, se incluyen indicaciones terapéuticas que no corresponden a las aprobadas en el registro sanitario vigente y que no están alineadas a las del producto referente Neupogen® solución inyectable 300 MCG/1ML. En segundo lugar, del analisis de la información periódica de seguridad, se evidencia que el riesgo raro de enfermedad pulmonar

intersticial debe ser incluido en la información farmacológica en el ítem de advertencias y reacciones adversas, asimismo, en la información para prescribir.

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

Composición:
Cada vial contiene 300 microgramos de filgrastim*, en 1 mL de solución.
***Factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) humano metionilado recombinante producido en células de Escherichia coli mediante tecnología de recombinación de ADN.**

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- **Filgrastim está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional con enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.**

- **Filgrastim está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica.**

- **En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con un Conteo Absoluto de Neutrófilos (CAN) menor o igual a 0.5 X 10^9/L, y antecedentes de infecciones graves o recurrentes, la administración prolongada de filgrastim está indicada para aumentar el conteo de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de episodios infecciosos relacionados.**

- **Filgrastim está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (CAN menor o igual a 1.0 X10^9/L) en pacientes con infección avanzada por el VIH, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.**

Contraindicaciones:
Biofigran® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a proteínas de E. coli, al filgrastim, o a cualquier componente del producto. También está contraindicado en los pacientes con neutropenia congénita severa (síndrome de Kostmann) que presentan anomalías citogenéticas.

Precauciones y advertencias:
Filgrastim no debe aplicarse para aumentar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de las pautas establecidas.

Filgrastim no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica.

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Filgrastim.

Suspenda definitivamente Filgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa.

No administre el medicamento en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o peg-filgrastim.

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La tasa de generación de anticuerpos contra filgrastim es generalmente baja.

Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con una actividad neutralizante.

Crecimiento de las células malignas
El factor estimulador de las colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en los pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce.
Filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Se pondrá atención especial para distinguir el diagnostico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.
Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, filgrastim debe administrarse con precaución. La seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en pacientes menores de 55 años y con LMA de novo con buena citogenética (t(8;21), t(15;17) e inv(16)) no está establecida.

Otras precauciones especiales
El monitoreo de la densidad ósea puede estar indicada en los pacientes que presenten una enfermedad osteoporótica de base y sean tratados con filgrastim durante más de 6 meses.

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de filgrastim. Los pacientes con historial reciente de infiltrados en el pulmón o neumonía pueden presentar un mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración pulmonar y deterioro de la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Se deberá suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos. Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que recibían filgrastim y peg-filgrastim. En general, los acontecimientos de glomerulonefritis se resolvieron tras reducción de dosis o retirada de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitoreo de análisis de orina.

Precauciones especiales en los pacientes con cáncer
Se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

Leucocitosis
La administración de filgrastim a dosis superiores a 0,3 MU/kg/dia (3 mcg/kg/dia) se acompaña de un recuento leucocitario de 100 x 10^9/L o superior en menos del 5% de los casos. No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con filgrastim.
Si el recuento leucocitario supera 50 x 10^9/L después del nadir teórico, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con filgrastim. Sin embargo, durante la movilización de PBPC, la administración de filgrastim debe suspenderse o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por encima de 70 x 10^9/L.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia
Se debe tener especial cuidado con los pacientes tratados con quimioterapia a altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad cardiaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la ficha técnica de los distintos agentes quimioterápicos utilizados).

El tratamiento con filgrastim solo, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia (p.ej., con las dosis plenas de acuerdo al protocolo prescrito), muestran un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por eso, debe vigilarse periódicamente el recuento plaquetario y el valor hematocrito.
Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administran medicamentos quimioterápicos con capacidad conocida de producir trombocitopenia grave, tanto solos como combinados. Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por filgrastim reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

Otras precauciones especiales
Aun no se conoce el efecto de filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides.
Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrofilos, aumentando el recuento de estas células. Por eso, la respuesta podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea).

Se han notificado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo la enfermedad venoclusiva y alteraciones del volumen de los fluidos corporales en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Se notificaron casos de enfermedad de injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de medula ósea (ver "Reacciones adversas" y "Propiedades farmacodinámicas").

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento, fue asociado con resultados anormales transitorios en escáneres óseos. Esto debe tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC

- ***Movilización***
  No hay datos comparativos aleatorizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (Filgrastim solo, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes.
  El grado de variación entre cada paciente, así como entre las pruebas de laboratorio de las células CD34+ indica que es difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios.

Es difícil, por lo tanto, recomendar un método optimo. La elección del método de movilización se debería considerar en relación con todos los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular.

- ***Exposición previa a agentes citotóxicos***
  Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy intensiva, pueden no manifestar una movilización suficiente de PBPC para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado (≥ 2,0 x 10^6 cél. CD34+/ kg) o una aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

  Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético, y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfaán, carmustina (BCNU) y carboplatino cuando se administran durante periodos prolongados, previos al intento de movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con Filgrastim ha mostrado ser efectiva en la movilización de las células progenitoras. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

- ***Valoración del rendimiento de células progenitoras***
  Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34+ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios. Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34+ transfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican una relación compleja pero continua.

  La recomendación de un rendimiento mínimo de ≥ 2,0 x 10^6 cél. CD34+/kg se basa en las experiencias publicadas resultantes de una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de PBPC

La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre.
La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones.

La seguridad y eficacia de Filgrastim en donantes sanos menores de 16 años o mayores de 60 años no está establecida.

Se han notificado casos muy frecuentes de trombocitopenia en pacientes que reciben Filgrastim. Por lo tanto, el recuento de plaquetas se debe controlar atentamente. Después de la administración de filgrastim y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 109/L) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas < 50 x 109/L que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaferesis.

En caso de ser necesaria más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucocitaféresis tengan plaquetas < 100 x 10^9/L; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están por debajo de 75 x 10^9/L.

No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o que se sepa que tengan defectos en la homeostasis.

Debe suspenderse la administración de Filgrastim o reducirse la dosis si el recuento de leucocitos supera los 70 x 10^9/L. Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mieloide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para garantizar la monitorización de la seguridad a largo plazo.

Se han descrito casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos (y pacientes), tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSFs). Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una monitorización clínica del tamaño del bazo (p. ej. examen clínico, ultrasonidos). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los

donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

En donantes sanos, se han notificado casos frecuentes de disnea y poco frecuentes de otras reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar e hipoxia). En caso de sospecha o confirmación de reacciones adversas pulmonares, debería considerarse suspender la administración de Filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Precauciones especiales para los receptores de PBPC alogénicas movilizadas con Filgrastim
Los datos disponibles indican que, en comparación con el trasplante de medula ósea, las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico de PBPC y el receptor pueden estar asociadas a un mayor riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica.

Un estudio retrospectivo europeo que evaluaba el uso de Filgrastim tras la realización de trasplante alogénico de medula ósea en pacientes con leucemia aguda sugirió un aumento del riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped, mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM) y mortalidad cuando se administraba Filgrastim.

En otro estudio retrospectivo internacional en pacientes con leucemia mieloide aguda y crónica, no se observó efecto sobre el riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped, TRM, ni mortalidad. Un metaanálisis de estudios de trasplantes alogénicos, incluyendo los resultados de nueve ensayos prospectivos de asignación aleatoria, 8 estudios retrospectivos y 1 estudio caso-control, no detectaron un efecto en el riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped aguda, enfermedad de injerto contra el huésped crónica o mortalidad temprana relacionada con el tratamiento. Riesgo Relativo (IC del 95%) de enfermedad del injerto contra el huésped y TRM después del tratamiento con Filgrastim tras trasplante de medula ósea.

Publicación	Período de estudio	N	Enfermedad del injerto contra el huésped aguda, Grado II-IV	Enfermedad del injerto contra el huésped crónica	TRM
Metanálisis (2003)	1986-2001a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudio europeo retrospectivo (2004)	1992-2002b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudio internacional retrospectivo (2006)	1995-2000b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

[a] El análisis incluye estudios con trasplante de médula ósea durante este periodo; algunos estudios utilizaron GM-CSF

b El análisis incluye pacientes que recibían trasplante de medula ósea durante este periodo

Precauciones especiales en los pacientes con NCG

• Hemograma

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con Filgrastim. El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con Filgrastim. En los pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente < 100.000/mm3 debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Filgrastim de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.

Existen también otros cambios del hemograma como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el recuento celular.

• Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

Conviene establecer cuidadosamente el diagnostico de NCG y diferenciarlo de otros procesos hematopoyéticos como anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con formula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la medula ósea y del cariotipo.

Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes incluidos en ensayos clínicos con neutropenia crónica grave tratados con Filgrastim. Esta observación solo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita.

El síndrome mielodisplásica y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de Filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron

normales a nivel basal, presentaron posteriormente anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina.

No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone hacia anormalidades citogenéticas, síndrome mielodisplásico o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y criogénicos de la medula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

• *Otras precauciones especiales*
Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones víricas.
Tras la administración de Filgrastim se han notificado casos muy frecuentes de esplenomegalia, y casos frecuentes de ruptura esplénica. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con Filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o dolor en el extremo del hombro.

La esplenomegalia es una consecuencia directa del tratamiento con Filgrastim. El 31% de los pacientes presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con Filgrastim y tendió a estabilizarse. La progresión del aumento del tamaño del bazo disminuyo o quedo frenada al reducir la dosis, y solo un 3% de los pacientes requirieron esplenectomía. Se debe evaluar de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.

Un pequeño número de pacientes presentaron hematuria, de forma frecuente, y proteinuria. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos. La seguridad y la eficacia de Filgrastim no están establecidas en los recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH Se han notificado de manera frecuente casos de esplenomegalia tras la administración de Filgrastim. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en individuos tratados con Filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

• *Hemograma*
El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Filgrastim. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de la administración de Filgrastim.

Después, se recomienda que el RAN se mida al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 mcg)/día de Filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el nadir del RAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de la dosis prevista de Filgrastim.

• *Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores*
El tratamiento con Filgrastim no evita la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de poder recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con Filgrastim, el paciente puede presentar un riesgo mayor de desarrollar trombocitopenia y anemia.
Se recomienda vigilar el recuento sanguíneo de forma regular (ver más arriba).

• *Infecciones y neoplasias que causan mielosupresión*
La neutropenia puede deberse a la infiltración de la medula ósea por infecciones oportunistas tales como el complejo Mycobacterium avium o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o infecciones que han infiltrado la medula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de Filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de Filgrastim sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la medula ósea, no está bien establecido.

Precauciones especiales en pacientes con rasgo de células falciformes y anemia de células falciformes
Se han notificado crisis de células falciformes, en algunos casos con desenlace mortal, en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes a los que se les ha administrado Filgrastim. El medico deberá actuar con precaución al prescribir Filgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

En todos los pacientes
Filgrastim contiene sodio.
Filgrastim contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar este medicamento.
Para mejorar la trazabilidad de los factores estimuladores de las colonias de granulocitos (G-CSFs), debería registrarse claramente en el historial del paciente la marca comercial del producto administrado.

Interacciones:
No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de Filgrastim, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se

recomienda el uso de Filgrastim desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con Filgrastim y 5-Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Filgrastim. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad
En los ensayos clínicos en pacientes con cáncer, la reacción adversa más frecuente fue el dolor musculoesquelético, que ocurrió de forma leve o moderada en un 10% de los pacientes y de forma grave en un 3%.
También se ha notificado enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) (ver debajo sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"). En la movilización de PBPC en donantes sanos, la reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue el dolor musculoesquelético.

En donantes se ha observado leucocitosis y trombocitopenia tras la administración de Filgrastim y leucocitaféresis.

También se han notificado casos de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. En los pacientes con NCG las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con Filgrastim fueron dolor óseo, dolor musculoesquelético general y esplenomegalia.
Pacientes con neutropenia congénita que reciben tratamiento con Filgrastim han desarrollado síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia (ver "Advertencias y precauciones"). Se ha notificado como una reacción poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100) síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y en pacientes sanos sometidos a movilización de las células progenitoras de sangre periférica, tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos; ver "Advertencias y precauciones" y "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas".

En los ensayos clínicos en pacientes con VIH, las únicas reacciones adversas que se consideran consistentemente relacionadas con la administración de Filgrastim fueron el dolor musculoesquelético, dolor óseo y mialgia.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos incluidos en las siguientes tablas describen reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y en la notificación espontanea.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Se presentan los datos separados para los pacientes con cáncer, movilización de PBPC en donantes sanos, pacientes con NCG y pacientes con VIH, reflejando los diferentes perfiles de reacciones adversas en estas poblaciones.

Pacientes con cáncer

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Ruptura esplénica[a] Esplenomegalia[a,g] Crisis de células falciformes[a]		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensiblidad al medicamento[a]	Enfermedad del injerto contra el huésped[b]		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Ácido úrico elevado en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre Disminución del apetito[a]				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea[a]				
Trastornos vasculares		Hipotensión	Enfermedad venoclusiva[d] Alteración del volumen de los fluidos Síndrome de fuga capilar[a]		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo[a] Tos[a] Disnea	Hemoptisis[a]	Síndrome de distrés respiratorio agudo[a] Insuficiencia respiratoria[a] Edema pulmonar[a] Enfermedad pulmonar intersticial[a] Infiltración en el pulmón[a] Hemorragia pulmonar		

Trastornos gastrointestinales	Diarrea[a] Vómitos[a] Estreñimiento[a] Náuseas[a]				
Trastornos hepatobiliares	Gamma-glutamil transferasa elevada				

a Ver "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"
b Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped y muertes en pacientes tras el trasplante alogénico de medula ósea (ver "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas")
c Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia
d Casos observados en pacientes sometidos a trasplante de medula ósea o movilización de las PBPC en la experiencia postcomercialización
e Casos observados en el entorno del ensayo clínico

Movilización de PBPC en donantes sanos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia[a] Leucocitosis[a]	Esplenomegalia[a]	Ruptura esplénica[a] Crisis de células falciformes[a]		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Lactato deshidrogenasa elevada en sangre	Hiperuricemia (Ácido úrico elevado en sangre)		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar[a]		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Hemorragia pulmonar Hemoptisis Infiltración pulmonar Hipoxia		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos hepatobiliares		Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato aminotransferasa elevada		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético[b*]		Exacerbación de la artritis reumatoide		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis		

[a] Ver "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"
[b*] incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

Pacientes con NCG

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Esplenomegalia[a] Anemia	Ruptura esplénica[a] Trombocitopenia[a]	Crisis de células falciformes[a]		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia Glucosa disminuida en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis				
Trastornos gastrointestinales	Diarrea				
Trastornos hepatobiliares	Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en sangre				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Vasculitis cutánea Alopecia			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético[b*] Artralgia	Osteoporosis			
Trastornos renales y urinarios		Hematuria Glomerulonefritis	Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en la zona de inyección			

[a] Ver "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"

b* incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

Pacientes con VIH

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas					
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Esplenomegalia[a]	Crisis de células falciformes[a]			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético[b*]					
Trastornos renales y urinarios						Glomerulonefritis

[a] Ver "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"

[b*] incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras el trasplante alogénico de medula ósea (ver "Advertencias y precauciones" y "Propiedades farmacológicas"). Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia postcomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterápicos o sometidos a aféresis.

En pacientes con cáncer
En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, Filgrastim no aumento la incidencia de reacciones adversas asociadas a la quimioterapia citotóxica. En estos ensayos clínicos, los efectos adversos que ocurrieron con la misma frecuencia en los pacientes tratados con Filgrastim/quimioterapia y placebo/quimioterapia consistieron en náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia (disminución del apetito), inflamación de la mucosa, cefalea, tos, erupción, dolor torácico, astenia, dolor laringofaringeo (dolor orofaríngeo) y estreñimiento.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes tratados con Filgrastim. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

En ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado efectos adversos pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración en el pulmón resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que pueden llegar a ser mortales.

Tras la administración de Filgrastim se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

En ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotension, que aparecieron al inicio o durante el tratamiento. En general, las notificaciones fueron más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Filgrastim en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

Se han notificado casos de pseudogota en pacientes con cáncer tratados con Filgrastim. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

Movilizacion de PBPC en donantes sanos
Se han notificado casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

Se han notificado acontecimientos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia).

Se ha observado poco frecuentemente exacerbación de la artritis.

Se ha observado leucocitosis (leucocitos > 50 x 10^9/L) en el 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10^9/L) en el 35% de los donantes después de la administración de Filgrastim y los procesos de leucocitaféresis.

En pacientes con NCG
Las reacciones adversas observadas incluyen esplenomegalia, que puede ser progresiva en una minoría de casos, ruptura esplénica y trombocitopenia. Las reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con Filgrastim y típicamente observadas en menos del 2% de los pacientes con NCG, fueron reacción en el lugar de la inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y erupción.

Durante el uso a largo plazo se ha observado vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes con NCG.

En pacientes con VIH
La esplenomegalia se consideró relacionada con el tratamiento con Filgrastim en menos del 3% de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderada durante la exploración física y la evolución clínica fue benigna; a ninguno de los pacientes se le diagnóstico de hiperesplenismo y ninguno tuvo que someterse a una esplenectomía. Como la esplenomegalia es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA lo presentan en mayor o menor grado, no está clara su relación con el tratamiento con Filgrastim.

Población pediátrica
Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Filgrastim son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica, lo que sugiere que la farmacocinética de Filgrastim no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor musculoesquelético, que no cambia respecto a la experiencia en la población adulta. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Filgrastim en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones especiales
Uso geriátrico
No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en los pacientes mayores de 65 años en comparación con los pacientes adultos jóvenes (>18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y, en la experiencia clínica, no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Filgrastim en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de Filgrastim.

Pacientes pediatricos con NCG
Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que reciben tratamiento crónico con Filgrastim. La frecuencia se estima como "frecuente" en base a los datos de los ensayos clínicos.

Vía de administración: Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:
Posología y modo de administración
El tratamiento con Biofigran® debe administrarse únicamente en un centro oncológico con experiencia en la terapia con G-CSF y en hematología, que disponga de las facilidades diagnosticas necesarias. Los procedimientos de movilización y aféresis se deberían realizar en colaboración con un centro de oncología-hematología con una aceptable experiencia en este campo y donde la monitorización de las células progenitoras hematopoyéticas pueda ser realizada correctamente.

***Quimioterapia citotóxica convencional*:**
Posología La dosis recomendada de Biofigran® es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día. La primera dosis de Biofigran® debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. Durante los ensayos clínicos aleatorizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 mcg/m2/dia (4,0-8,4 mcg/kg/dia).

La dosificación diaria de Biofigran® se debe mantener hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células retorne a su rango normal. Después de quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoblásticas, se requiere un tratamiento de hasta 14 días para

alcanzar este objetivo. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, posología y pautas de administración de la quimioterapia citotóxica.

Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de Biofigran®. Sin embargo, si se desea obtener una respuesta terapéutica mantenida, no se debe suspender el tratamiento con Biofigran® hasta que haya pasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento celular retorne a su rango normal.

No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con Biofigran® antes de que se alcance el nadir teórico de neutrófilos.

Forma de administración
Biofigran® debe administrarse en inyección subcutánea diaria o diluido en glucosa al 5% en perfusión intravenosa diaria aplicada durante 30 minutos. La vía subcutánea es de preferencia en la mayoría de los casos. Existen algunas evidencias provenientes de un estudio de administración de dosis única que indican que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto.

No está clara la relevancia clínica de este hallazgo en la administración de dosis múltiples. La elección de la ruta depende de la situación clínica individual.

En pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida de trasplante de medula ósea:

Posología
La dosis inicial recomendada de Biofigran® es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día.
La primera dosis de Biofigran® debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la perfusión de la medula ósea. Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de Biofigran® se ajustará según la respuesta celular obtenida de la siguiente forma:

Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de Biofigran
> 1,0 x 10^9/l durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU (5 mcg)/kg/día
Si el RAN permanece > 1,0 x 10^9/l durante 3 días consecutivos más	Suspender Biofigran®
Si el RAN desciende a < 1,0 x 10^9/l durante el período de tratamiento, se debe ajustar de nuevo la dosis de Biofigran® siguiendo las etapas arriba indicadas	

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

Forma de administración

Biofigran® debe administrarse en perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas o bien en perfusión subcutánea continua de 24 horas.
Biofigran® debe diluirse en 20 ml de solución de glucosa al 5%.

Para la movilización de las PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de trasplante autólogo de PBPC

Posología
La dosis recomendada de Biofigran® cuando se administra solo en la movilización de PBPC, es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día durante 5 a 7 días consecutivos. Tiempo de leucocitaféresis: una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6 suelen ser suficientes. En otras circunstancias, leucocitaféresis adicionales pueden ser necesarias. La administración de Biofigran® debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de Biofigran®, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células alcance los niveles normales. Se debe realizar la leucocitaféresis en el periodo comprendido entre el aumento de RAN de 0,5 x 10^9/L a > 5,0 x 10^9/L. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, una única leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucocitaféresis adicionales.

Forma de administración
Biofigran® administrado en la movilización de PBPC como tratamiento único: Biofigran® debe administrarse en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien, en inyección subcutánea. En perfusiones Biofigran® debe diluirse en 20 mL de solución de glucosa al 5%.

Biofigran® tras quimioterapia mielosupresora en la movilización de PBPC: Biofigran® debe administrarse en inyección subcutánea.

Para la movilización de las PBPC en donantes sanos previa al trasplante alogénico de PBPC

Posología
Para la movilización de PBPC en donantes sanos, Biofigran® debe administrarse a dosis de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día de 4 a 5 días consecutivos. Las leucocitaféresis deben iniciarse en el día 5 y, si fuera necesario, continuar el día 6 con objeto de obtener 4 x 10^6 células CD34+/kg de peso del receptor.

Forma de administración
Biofigran® debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)
Posología
***Neutropenia congénita*: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 mcg)/kg/día en una dosis única o repartida en varias dosis.**

***Neutropenia idiopática o cíclica*:**
la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día en una dosis única o repartida en varias dosis.

***Ajuste de la dosis*:**
Biofigran® debe administrarse diariamente en inyección subcutánea para alcanzar y mantener el recuento de neutrófilos por encima de 1,5 x 10^9/L. Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria y prolongada de Biofigran®. La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 - 2 semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre 1,5 x 10^9/L y 10 x 10^9/L.

En los pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis 24 mcg/kg/día. En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Biofigran® por encima de 24 mcg/kg/día.

Forma de administración
***Neutropenia congénita, idiopática o cíclica*:**
Biofigran® debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con infección por VIH
Posología

• *Para la recuperación de la neutropenia:*
La dosis inicial recomendada de Biofigran® es 0,1 MU (1 mcg)/kg/día ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 mcg)/kg/día hasta que se alcance y mantenga un recuento normal de neutrófilos (RAN > 2,0 x 10^9/L). En los ensayos clínicos, > 90% de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días.
En un pequeño número de pacientes (< 10%) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 mcg)/kg/día para revertir la neutropenia.

• *Para mantener el recuento normal de neutrófilos:* Una vez lograda la recuperación de la neutropenia, se debe determinar la dosis mínima efectiva necesaria para

mantener el recuento normal de los neutrófilos. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis con 30 MU (300 mcg)/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente, podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos > 2,0 x 10^9/L. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 mcg)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el RAN > 2,0 x 10^9/L, siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el RAN > 2,0 x 10^9/L.

Forma de administración
Para la recuperación de la neutropenia o para mantener el recuento normal de neutrófilos: Biofigran® debe administrarse en inyección subcutánea.

Pacientes de edad avanzada
Los ensayos clínicos con Biofigran® han incluido un pequeño número de pacientes ancianos, pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo de población, por lo que no puede establecerse ninguna recomendación sobre una posología especifica.

Pacientes con insuficiencia renal
Los estudios de Biofigran® en pacientes con insuficiencia grave de la función hepática o renal demuestran que el perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales. No se requiere ajuste de dosis en estas circunstancias.

Uso pediátrico en la NCG y cáncer
El 65% de los pacientes estudiados en el programa de ensayo sobre NCG eran menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos en tratamiento para la NCG. Los datos procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Biofigran® es similar en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica. Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 17.7.0.0.N10

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

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se relacionará y detallará en el acto administrativo.

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

3.6.7 OZEMPIC® 1,34 mg/mL

Expediente : 20125116
Radicado : 20241337338
Fecha : 27/12/2024
Interesado : NOVO NORDISK COLOMBIA SAS

Composición:
Ozempic® 0.25 mg, 0.5 mg/dosis
1 mL de solución contiene 1.34 mg de semaglutida. Una pluma prellenada contiene 2 mg de semaglutida* 1,5 mL de solución.

Ozempic® 1 mg/dosis
1 mL de solución contiene 1.34 mg de semaglutida. Una pluma prellenada contiene 4 mg de semaglutida* en 3 mL de solución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Ozempic® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Solicitud de Protección de datos
- Inserto Versión CCDS v 16 allegado mediante radicado 20241337338.
- Información para Prescribir versión CCDS v 16 allegado mediante radicado 20241337338.
- Instructivo de uso versión CCDS v 16 allegado mediante radicado 20241337338.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241337338 se solicita evaluación farmacológica con fines de actualización de registro sanitario para semaglutida solución inyectable pluma prellenada en presentaciones: 1) 1 mL de solución contiene 1.34 mg de semaglutida; una pluma prellenada contiene 2 mg de semaglutida 1.5 mL de solución y 2) 1 mL de solución contiene 1.34 mg de semaglutida, una pluma prellenada contiene 4 mg de semaglutida en 3 mL de solución (Ozempic® 0.25 mg, 0.5 mg/dosis y Ozempic® 1 mg/dosis) que tiene aprobada la indicación *"Está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina"*. Así mismo, solicita aprobación de inserto, información para prescribir e instructivo de uso Versión CCDS v 16 allegados mediante Radicado 20241337338.

Como soporte para la solicitud el interesado allega expediente completo previamente conocido, evaluado y aprobado por la Sala. La indicación solicitada es: Ozempic® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina

Adicionalmente, presenta informe periódico de seguridad (PSUR) correspondiente al periodo del 01 Jun 2022–31 May 2023, en el que Informa que a la fecha de cierre del PSUR 1) más de 17.000 personas han recibido semaglutida en estudios clínicos finalizados en las indicaciones aprobadas patrocinados por el titular, más de 21.000 en estudios en desarrollo y se calcula que cerca de 14.000.000 de personas/año lo han recibido en uso posterior a la aprobación; 2) los riesgos importantes identificados son retinopatía diabética; 3) los riesgos potenciales importantes son cáncer de páncreas y cáncer medular de tiroides; 4) la información faltante es sobre seguridad en embarazo y lactancia y pacientes con disfunción hepática severa; 5) las nuevas señales de seguridad que han surgido, han sido evaluadas e incorporadas en la información sobre precauciones, advertencias y reacciones adversas. 6) EMA hizo 8 y MHRA 2 requerimientos al titular para realizar revisiones de seguridad (falla renal aguda, reacciones cutáneas severas, obstrucción intestinal, potencial interacción con warfarina, enlentecimiento del vaciamiento gástrico, alteraciones de sensibilidad en la piel, mareos, disgeusia, migraña, demora en la maduración sexual) algunas cerradas e incorporadas en la información del medicamento y otras en desarrollo; y 7) considera que el balance beneficio/riesgo se mantiene favorable.

La Sala considera que se trata de un medicamento en uso comercial desde 2017, sobre el cual no han surgido recientemente nuevas señales de seguridad que alteren el balance beneficio/riesgo en la indicación aprobada, por lo que recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la siguiente información.

Composición:

Ozempic® 0.25 mg, 0.5 mg/dosis
1 mL de solución contiene 1.34 mg de semaglutida. Una pluma prellenada contiene 2 mg de semaglutida* 1,5 mL de solución.

Ozempic® 1 mg/dosis
1 mL de solución contiene 1.34 mg de semaglutida. Una pluma prellenada contiene 4 mg de semaglutida* en 3 mL de solución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Ozempic® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina (ver sección Datos de eficacia clínica y seguridad).

Para consultar los resultados de los estudios con respecto a las combinaciones, los efectos sobre el control glucémico y eventos cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones Advertencias y Precauciones especiales para su uso, Interacción con otros medicamentos y Eficacia y seguridad clínica.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes indicados en la sección Lista de Excipientes.

Precauciones y advertencias:
Ozempic® no se debe utilizar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
Ozempic® no es un sustituto de la insulina.
Aspiración asociada con el uso de anestesia general o sedación profunda
Se han informado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron agonistas del receptor de GLP-1 sometidos a anestesia general o sedación profunda a pesar del cumplimiento informado de las recomendaciones de ayuno preoperatorio. Por lo tanto, se debe considerar el aumento del riesgo de contenido gástrico residual debido al retraso del vaciado gástrico antes de realizar procedimientos con anestesia general o sedación profunda

Efectos gastrointestinales
El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar a reacciones adversas gastrointestinales. Esto se debe considerar al tratar pacientes con función renal alterada ya que las náuseas, vómito y diarrea pueden producir deshidratación y esto podría causar deterioro de la función renal.

Pancreatitis aguda

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe suspender la administración de Ozempic®; en caso de que se confirme la pancreatitis, no se debe reiniciar el tratamiento con Ozempic®. Se debe tener precaución con pacientes que tengan antecedentes de pancreatitis. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia
Los pacientes que reciben Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o una insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir, reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina al iniciar el tratamiento con Ozempic®.

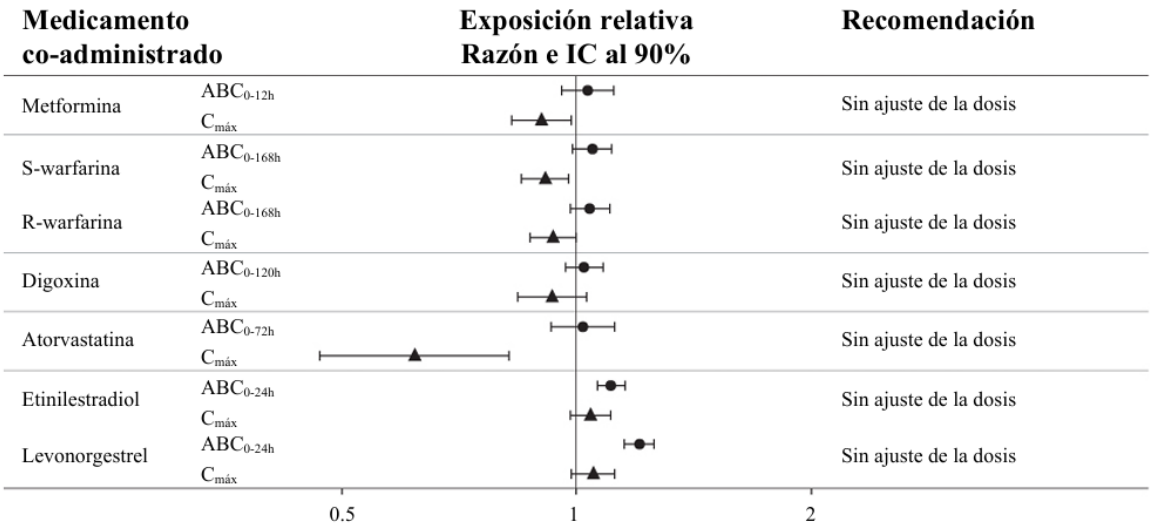
Retinopatía diabética
La mejoría rápida en el control glucémico se ha asociado a un empeoramiento transitorio de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de retinopatía diabética. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben seguir un estricto control de la progresión y deben ser tratados de conformidad con las guías clínicas.

Insuficiencia cardíaca
No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA)

Interacciones:
Se ha demostrado en los estudios in vitro que semaglutida tiene un muy bajo potencial de inhibir o inducir las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de fármacos.

El retraso de vaciamiento gástrico con semaglutida puede influenciar en la absorción de medicamentos orales administrados de manera concomitante. El efecto potencial de semaglutida sobre la absorción de los medicamentos coadministrados por vía oral se evaluó en estudios, en exposición en estado estable de semaglutida 1 mg.

No se observó ninguna interacción farmacológica clínicamente relevante con semaglutida con base en medicamentos evaluados. Por consiguiente, no se requiere ningún ajuste de la dosis al co-administrarse con semaglutida.



Exposición relativa en términos de ABC y $C_{máx}$ para cada medicamento administrado con semaglutida, en comparación con la administración sin semaglutida. La metformina y los anticonceptivos orales (etinilestradiol/levonorgestrel) se evaluaron en estado estacionario. La warfarina (S-warfarina/R-warfarina), la digoxina y la atorvastatina se evaluaron luego de una sola dosis.
Abreviaturas: ABC: área bajo la curva. $C_{máx}$: concentración máxima. IC: intervalo de confianza.

Figura 1 Impacto de semaglutida en la exposición de medicamentos orales co-administrados

Anticonceptivos orales

No se prevé que semaglutida disminuya la eficacia de los anticonceptivos orales, pues cuando se co-administró con una combinación de anticonceptivos orales (etinilestradiol 0.03 mg / levonorgestrel 0.15 mg), semaglutida no modificó la exposición general de etinilestradiol y levonorgestrel a un grado clínicamente relevante. La exposición de etinilestradiol no se vio afectada; se observó un aumento del 20 % para la exposición a levonorgestrel en estado estacionario. La Cmáx no se vio afectada para ninguno de los componentes.

Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición general de atorvastatina tras una sola dosis de atorvastatina 40 mg. La Cmáx de atorvastatina disminuyó en un 38 %. Esto no se consideró clínicamente relevante.

Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general o la Cmáx de digoxina luego de una sola dosis de digoxina 0.5 mg.

Metformina

Semaglutida no modificó la exposición general o la Cmáx de metformina tras la dosis de 500 mg dos veces al día por 3.5 días.

Warfarina y otros derivados de cumarina.
Semaglutida no modificó la exposición general o la Cmáx de R-warfarina y S-warfarina luego de una sola dosis de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de warfarina según las mediciones del índice internacional normalizado (INR) no se vieron afectados de manera clínicamente relevante. Sin embargo, casos de INR disminuido han sido reportados durante el uso concomitante de acenocumarol y semaglutida. Al iniciar el tratamiento con semaglutida en pacientes con Warfarina u otro derivado de cumarina, se recomienda el monitoreo frecuente de INR

Sobredosis
En los estudios clínicos se han informado casos de sobredosis de hasta 4 mg en una sola dosis y de hasta 4 mg en una semana. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia son las náuseas. Todos los pacientes se recuperaron sin complicación alguna.

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis con Ozempic®. En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento de soporte adecuado en función de los síntomas y signos clínicos del paciente. Es posible que sea necesario un periodo prolongado de observación y tratamiento de estos síntomas, considerando que la vida media prolongada de Ozempic® es de aproximadamente 1 semana (ver sección Datos farmacodinámicos).

Adultos mayores (≥ 65 años)
No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad

Género
No se requiere un ajuste de la dosis en función del género.

Raza y etnia
No se requiere un ajuste de la dosis en función de la raza y etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Datos farmacocinéticos). La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida.

Pacientes con insuficiencia renal
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida (ver sección Datos farmacocinéticos).

Niños y adolescentes
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ozempic® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Los estudios con animales han demostrado una toxicidad reproductiva (ver sección Información de seguridad preclínica). Existen pocos datos con respecto al uso de semaglutida en mujeres embarazadas. Por tanto, semaglutida no debe utilizarse durante el embarazo. Se recomienda a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con semaglutida. Si la paciente desea quedar embarazada o si se produce un embarazo, se debe suspender el tratamiento con semaglutida. Semaglutida se debe suspender al menos 2 meses antes de un embarazo planificado dada la vida media prolongada (ver sección Datos farmacodinámicos).

Madres lactantes/en periodo de lactancia
En las ratas lactantes, semaglutida se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para el lactante. No se debe utilizar semaglutida durante la lactancia.

Fertilidad
Se desconoce el efecto de semaglutida sobre la fertilidad en humanos. Semaglutida no afectó la fertilidad en ratas macho. En ratas hembras, se observó una prolongación del ciclo estral y una pequeña reducción del número de ovulaciones en dosis asociadas a la pérdida de peso corporal materno.
Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias.
Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria Ozempic® tiene poca o ninguna influencia en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Al administrarse en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe recomendar a los pacientes tomar precauciones para prevenir una hipoglucemia al conducir y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad
En 8 estudios fase 3a, 4,792 pacientes recibieron Ozempic® solo o en combinación con otro medicamento hipoglucemiante. La duración del tratamiento osciló entre 30 semanas y 2 años.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron los trastornos gastrointestinales, incluidas náuseas, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Tabla de reacciones adversas

La tabla 1 recoge las reacciones adversas identificadas en los estudios fase 3 y en los reportes post-marketing en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (detalladas en la sección Datos de eficacia clínica y seguridad). La frecuencia de las reacciones adversas (excepto complicaciones de retinopatía diabética, mirar nota de pie de la tabla 1) se basa en un conjunto de estudios fase 3a, excluyendo el estudio con criterios de valoración cardiovascular.

Las reacciones a continuación son listadas por órganos y sistemas y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: (≥1/10); frecuente: (≥1/100 a <1/10); poco frecuente: (≥1/1.000 a <1/100); rara (≥1/10,000 a <1/1,000); y mjy rara (<1/10,000). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1 Frecuencia de reacciones adversas de Ozempic®

MedDRA Categoría por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	No Conocida
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibili dad[c]	Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipoglucemia[a] al administrarse con insulina o sulfonilurea	Hipoglucemia[a] al administrarse con otros ADOs Disminución del apetito			
Trastornos del sistema nervioso		Mareo	Disgeusia		
Trastornos oculares		Complicaciones por retinopatía diabética[b]			
Trastornos cardiacos			Frecuencia cardiaca aumentada		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis			

		Enfermedad por reflujo gastroesofágico **Eructo** **Flatulencia**			
Trastornos hepatobiliares		**Colelitiasis**			
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo					**Angioedema[d]**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		**Fatiga**	**Reacciones en el sitio de inyección**		
Exploraciones complementarias		**Aumento de lipasas** **Aumento de amilasas** **Pérdida de peso**			

[a] Hipoglucemia definida como severa (requiere la asistencia de un tercero) o sintomática en combinación con una glucosa en sangre < 3.1 mmol/L.

[b] Las complicaciones de retinopatía diabética comprenden: necesidad de fotocoagulación de la retina, necesidad de tratamiento con agentes intravítreos, hemorragia vítrea y aparición de ceguera relacionada con la diabetes. Frecuencia basada en un estudio con criterios de valoración cardiovasculares.

[c] Término agrupado que abarca también eventos adversos relacionados con hipersensibilidad como erupción cutánea y urticaria

[d] De reportes post-comercialización eTérmino agrupado que abarca los PT obstrucción intestinal, íleo, obstrucción del intestino delgado

Estudio de 2 años de seguridad y criterios de valoración cardiovasculares

En una población en alto riesgo cardiovascular, el perfil de reacciones adversas fue similar al observado en otros estudios fase 3a (detallado en la sección Datos de eficacia clínica y seguridad).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

No se observó ningún episodio de hipoglucemia severa cuando se administró Ozempic® en monoterapia. Se observó hipoglucemia severa principalmente al administrarse Ozempic® con una sulfonilurea (1.2 % de sujetos, 0.03 eventos / paciente-años) o con una insulina (1.5 % de sujetos, 0.02 eventos / paciente-año). Se observaron pocos episodios severos (0.1% de sujetos, 0.001 eventos / paciente-años) con Ozempic® en combinación con antidiabéticos orales diferentes a las sulfonilureas.

Reacciones adversas gastrointestinales

Las náuseas se produjeron en un 17.0 % y un 19.9 % de los pacientes que recibieron Ozempic® 0.5 mg y 1 mg, respectivamente, la diarrea en un 12.2 % y un 13.3 %, y el vómito en un 6.4 % y un 8.4 %. La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración. Las reacciones provocaron la suspensión del tratamiento en un 3.9 % y un 5.9 % de los sujetos. Las reacciones se notificaron con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Pancreatitis aguda
La frecuencia de adjudicación de casos confirmados de pancreatitis aguda reportados en los estudios clínicos de fase 3a fue del 0,3 % para semaglutida y del 0,2 % para el comparador, respectivamente. En el estudio de resultados cardiovasculares de 2 años, la frecuencia de casos confirmados por adjudicación de pancreatitis aguda fue del 0,5 % para la semaglutida y del 0,6 % para el placebo (consulte la Sección Precauciones y advertencias).

Complicaciones de retinopatía diabética
En un estudio clínico de 2 años, en el que participaron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con Ozempic® (3.0 %), en comparación con el placebo (1.8 %). El incremento en el riesgo absoluto de complicaciones de retinopatía diabética era mayor en el caso de pacientes con antecedentes de retinopatía diabética al inicio del estudio. En los pacientes sin antecedentes de retinopatía diabética documentados, el número de eventos fue similar para Ozempic® y el placebo.

En otros estudios clínicos de hasta 1 año, en los que participaron 4,807 pacientes con diabetes tipo 2, los eventos adversos relacionados con retinopatía diabética se registraron en una proporción similar a la de los sujetos tratados con Ozempic® (1.7 %) y medicamentos de comparación (2.0 %).

Suspensión debido a una reacción adversa
La incidencia de descontinuación del tratamiento por reacciones adversas fue del 8.7 % para pacientes tratados con Ozempic® 1 mg. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la descontinuación fueron gastrointestinales.

Vía de administración: Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:
Posología
La dosis inicial de Ozempic® es de 0.25 mg una vez por semana. Luego de 4 semanas, se debe incrementar la dosis a 0.5 mg una vez por semana. Después de al menos 4 semanas con una dosis de 0.5 mg una vez por semana, la dosis puede ser incrementada a 1 mg una vez por semana para un mejor control glucémico.

La dosis de 0.25 mg de Ozempic® no es una dosis terapéutica.

Ozempic® se puede administrar como monoterapia o como tratamiento combinado con uno o más medicamentos antidiabéticos (ver sección Datos de eficacia clínica y seguridad).

Cuando Ozempic® se adiciona a un tratamiento existente con metformina o tiazolidinediona, no es necesario modificar la dosis de metformina o tiazolidinediona.

Cuando se adiciona Ozempic® a un tratamiento existente con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver sección Advertencias y precauciones de uso).

El uso de Ozempic® no requiere un auto-monitoreo de los niveles de glucosa en sangre. Se puede realizar un auto-monitoreo cuando se administra Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o insulina para permitir el ajuste de la dosis de estos medicamentos.

Cuando se añade Ozempic a la terapia con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) existente, la dosis actual del inhibidor de SGLT2 puede continuar sin cambios.

Poblaciones especiales
Adultos mayores (≥ 65 años)
No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad
Género
No se requiere un ajuste de la dosis en función del género.
Raza y etnia
No se requiere un ajuste de la dosis en función de la raza y etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Datos farmacocinéticos). La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida.

Pacientes con insuficiencia renal
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida (ver sección Datos farmacocinéticos).

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ozempic® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Método de administración
Ozempic® se administra una vez por semana a cualquier hora del día, con o sin comida.
Ozempic® se inyecta por vía subcutánea en el abdomen, en el muslo o en la parte superior del brazo. El lugar de inyección se puede modificar sin la necesidad de ajustar la dosis. Ozempic® no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular. Para mayor información sobre la administración, ver la sección Almacenamiento, manejo y otra información.

El día de administración semanal puede ser cambiado de ser necesario, siempre y cuando entre las dos dosis haya al menos un intervalo de 2 días (>48 horas).

Omisión de dosis
En caso de que se omita una dosis, ésta se debe administrar lo más pronto posible dentro de los 5 días después de la dosis omitida. De haber transcurrido más de 5 días, se debe omitir la dosis y administrar la siguiente dosis en el día programado.
En ambos casos, los pacientes pueden retomar su programa de dosificación habitual de una vez por semana.

Condición de venta: fórmula facultativa

Finalmente, la Sala recomienda aprobar información para prescribir (IPP), inserto e instructivo de uso versión CCDS v 16 allegado mediante radicado 20241337338.

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, La Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir.

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se relacionará y detallará en el acto administrativo.

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

Siendo las 16:00 del día 03 de septiembre de 2026, 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

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos (E)
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá