



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 18 DE 2020

SESIÓN EXTRAORDINARIA 16 DE OCTUBRE DE 2020

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM
 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
 3. TEMAS A TRATAR
- 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Kelly Johana Ospina Velásquez
Adriana Magally Monsalve Arias
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal
Diana Milena Calderón Noreña

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. VEKLURY POLVO LIOFILIZADO 100 mg

Expediente : 20181071
Radicado : 20201115329 / 20201154883 / 20201157313
Fecha : 04/09/2020
Interesado : Biotoscana Farma S.A

Composición: Cada vial contiene 100 mg de Remdesivir.
Después de la reconstitución, cada vial contiene 5mg/ml de solución de Remdesivir.

Acta No. 18 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Veklury está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes del producto.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilácticas y las relacionadas con la perfusión. Se han observado reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones anafilácticas y relacionadas con la perfusión durante y después de la administración de remdesivir. Los signos y los síntomas pueden incluir hipotensión, hipertensión, taquicardia, bradicardia, hipoxia, pirexia, disnea, sibilancia, angioedema, erupción, náuseas, vómitos, diaforesis y escalofrío. Se pueden considerar velocidades de perfusión más lentas, con un tiempo de perfusión máximo de hasta 120 minutos, para prevenir potencialmente estos signos y síntomas. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, suspenda inmediatamente la administración de remdesivir e inicie el tratamiento adecuado.

Elevaciones de las transaminasas

Se han observado elevaciones de la transaminasa en los ensayos clínicos con remdesivir, que incluyó a voluntarios sanos y pacientes con COVID-19. Se debe determinar la función hepática en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con remdesivir y se debe controlar mientras se les administre cuando sea clínicamente adecuado. No se han realizado estudios clínicos específicos con remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática. Solo se debe utilizar remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática si el posible beneficio supera el posible riesgo.

- El tratamiento con remdesivir no se debe iniciar en pacientes con alanina aminotransferasa (ALT) ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad al inicio.

- Se debe interrumpir el tratamiento con remdesivir en pacientes que presenten:

- ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad durante el tratamiento con remdesivir. Se puede reanudar el tratamiento con remdesivir cuando la ALT sea < 5 veces el límite superior de la normalidad.

O

- Elevación de la ALT junto con signos o síntomas de inflamación hepática o aumento de la bilirrubina conjugada, la fosfatasa alcalina o el índice internacional normalizado (IIN)

Insuficiencia renal

En los estudios en animales, en ratas y monos, se observó toxicidad renal grave. El mecanismo de esta toxicidad renal no se conoce totalmente. No se puede descartar su relevancia en los seres humanos.

Se debe determinar la TFGe en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con remdesivir y mientras se les administre cuando sea clínicamente adecuado. No se debe utilizar remdesivir en pacientes con una TFGe < 30 ml/min.

Excipientes

Acta No. 18 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Remdesivir contiene bedatex sulfobutileter de sodio que se elimina por vía renal y se acumula en pacientes con función renal disminuida, lo que puede posiblemente afectar negativamente a la función renal. Por lo tanto, no se debe utilizar remdesivir en pacientes con una TFGe <30 ml/min.

Riesgo de disminución de la actividad antiviral cuando se administra de forma concomitante con cloroquina o hidroxicloroquina

No se recomienda la administración concomitante de remdesivir y fosfato de cloroquina o sulfato de hidroxicloroquina en base a los datos in vitro que demuestran un efecto antagonista de la cloroquina sobre la activación metabólica intracelular y la actividad antiviral de remdesivir.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente en voluntarios sanos es elevación de transaminasas (14 %). La reacción adversa más frecuente en pacientes con COVID-19 son náuseas (4 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas en la Tabla 2 se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema y la frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Tabla 2: Lista tabulada de reacciones adversas

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Raras	hipersensibilidad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	cefalea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes	náuseas
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Muy frecuentes	transaminasas elevadas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes	erupción
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	
Raras	reacción relacionada con la perfusión

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Transaminasas elevadas

En estudios en voluntarios sanos, los aumentos en la ALT, la aspartato aminotransferasa (AST) o ambos en sujetos que recibieron remdesivir fueron de grado 1 (10 %) o de grado 2 (4 %). En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con COVID-19 (Estudio ACTT-1 del NIAID), la incidencia de reacciones adversas no graves de grado ≥ 3 de niveles elevados de aminotransferasa, incluida la ALT, la AST o ambas fue del 4 % de los pacientes que recibieron remdesivir en comparación con el 6 % de los que recibieron placebo. En un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio GS-US-540-5773) en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave que recibieron remdesivir durante 5 (n = 200) o 10 días (n = 197), se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de cualquier grado [$\geq 1,25$ veces el límite superior de la normalidad (LSN)] de AST elevada y ALT elevada en un 40 % y 42 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir. Se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de grado ≥ 3 ($\geq 5,0$ veces el LSN) de AST elevada y ALT elevada en un 7 % de los pacientes que recibieron remdesivir. En un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio GS-US-540-5774) en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada que recibieron remdesivir durante 5 (n = 191) o 10 días (n = 193) en comparación con el tratamiento de referencia (n = 200), se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de cualquier grado de AST elevada y ALT

Acta No. 18 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



elevada en un 32 % y 33 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir, y en un 33 % y 39 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron el tratamiento de referencia. Se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de grado ≥ 3 de AST elevada y ALT elevada en un 2 % y 3 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir y en un 6 % y 7 %, respectivamente, que recibieron el tratamiento de referencia.

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 Departamento de Farmacovigilancia de BIOTOSCANA FARMA S.A., enviando un correo electrónico a farmacovigilancia.colombia@grupobiotoscana.com

Interacciones:

No se han realizado estudios clínicos de interacciones con remdesivir. Actualmente se desconoce el potencial general de interacciones; los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación durante los días de la administración de remdesivir. Debido al antagonismo observado in vitro, no se recomienda el uso concomitante de remdesivir con fosfato de cloroquina o sulfato de hidroxicloroquina.

Efectos de otros medicamentos sobre remdesivir

In vitro, remdesivir es un sustrato para las esterasas en plasma y tejido, las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP2C8, CYP2D6 y CYP3A4, y es un sustrato para los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y los transportadores de la glucoproteína P (gp-P).

No se ha estudiado el potencial de interacción de remdesivir con inhibidores/inductores de la vía hidrolítica (esterasa) o CYP2C8, 2D6 o 3A4. Se desconoce el riesgo de interacción clínicamente relevante. Los inhibidores potentes pueden provocar un aumento de la exposición a remdesivir. El uso de inductores potentes (p. ej., rifampicina) puede reducir las concentraciones plasmáticas de remdesivir y no se recomienda.

Se ha descrito que la dexametasona es un inductor moderado de CYP3A y gp-P. La inducción depende de la dosis y se produce después de varias dosis. Es poco probable que la dexametasona tenga un efecto clínicamente significativo sobre el remdesivir, ya que el remdesivir tiene una tasa de extracción hepática moderada-alta y se usa durante un periodo corto en el tratamiento de la COVID-19.

Efectos de remdesivir sobre otros medicamentos

In vitro, remdesivir es un inhibidor de CYP3A4, OATP1B1 y OATP1B3. No se ha establecido la relevancia clínica de estas interacciones farmacológicas in vitro. Remdesivir puede aumentar de forma transitoria las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son sustratos de CYP3A o de OATP 1B1/1B3. No hay datos disponibles, sin embargo, parece indicar que los medicamentos que son sustratos de CYP3A4 o sustratos de OATP 1B1/1B3 se deben administrar al menos 2 horas después de remdesivir. Remdesivir indujo CYP1A2 y potencialmente CYP3A in vitro. La administración concomitante de remdesivir con sustratos de CYP1A2 o CYP3A4 con un índice terapéutico estrecho puede dar lugar a la pérdida de su eficacia.

La dexametasona es un sustrato de CYP3A4 y, aunque remdesivir inhibe CYP3A4, debido a la rápida eliminación de remdesivir después de la administración IV, es poco probable que remdesivir tenga un efecto significativo sobre la exposición a dexametasona.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 18 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de remdesivir se limita a los centros sanitarios en los que los pacientes pueden ser controlados adecuadamente.

Posología

La dosis recomendada de remdesivir en pacientes de 12 años de edad y mayores y que pesen al menos 40 kg es:

- Día 1: una dosis única de carga de remdesivir de 200 mg administrada mediante perfusión intravenosa.
- A partir del día 2: 100 mg administrados una vez al día mediante perfusión intravenosa.

La duración total del tratamiento debe ser de al menos 5 días y no más de 10 días.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de remdesivir en pacientes mayores de 65 años de edad.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la farmacocinética de remdesivir en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 30 ml/min han recibido remdesivir sin realizar un ajuste de la dosis para el tratamiento de la COVID-19. No se debe utilizar remdesivir en pacientes con una TFGe < 30 ml/min.

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la farmacocinética de remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática. Se desconoce si el ajuste de la dosis es adecuado en pacientes con insuficiencia hepática

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de remdesivir en niños menores de 12 años de edad y que pesen menos de 40 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

Para vía intravenosa.

Remdesivir se administra mediante perfusión intravenosa tras su reconstitución y dilución posterior.

No se debe administrar como inyección intramuscular (IM).

Tabla 1: Velocidad de perfusión recomendada – para remdesivir polvo para concentrado para solución para perfusión reconstituido y diluido

Volumen de la bolsa para perfusión	Tiempo de perfusión	Velocidad de perfusión
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.

Acta No. 18 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2020009312 emitido mediante Acta No. 12 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inclusión del medicamento en el listado de medicamentos vitales no disponibles
- Inserto versión CO-AUG20-EU-JUL20 allegado mediante radicado No. 20201157313
- Información para prescribir versión CO-AUG20-EU-JUL20 allegada mediante radicado No. 20201157313

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no da respuesta satisfactoria al concepto emitido en Acta No. 12 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1. Frente al primer requerimiento de aportar información completa de los estudios soporte, el interesado allega una amplia documentación del estudio ACTT-1 (NCT04280705) y sus resultados preliminares, pero no aporta información adicional sobre los resultados de los estudios mencionados en la primera radicación (escrito No. 2020115329 de 06 de julio de 2020), ni aporta estudios adicionales y propone como base para la evaluación farmacológica, la información allegada a la agencia europea con base en la cual recibió aprobación condicionada.

El interesado no presenta argumentación con respecto al análisis que hizo la Sala de los estudios publicados en la literatura, con base en los cuales la Sala conceptuó que no encontró evidencia suficiente para soportar un balance beneficio-riesgo favorable en la indicación solicitada; el interesado presenta una síntesis de los puntos expuestos en una audiencia, los cuales no son evidencia para controvertir el concepto de la Sala.

El interesado no hace ninguna argumentación al respecto de lo mencionado por la Sala en cuanto a que se trata de un medicamento en investigación y se limita a informar que en la actualidad no cuenta con programas de uso compasivo.

Los resultados finales del estudio ACTT-1 (NCT04280705) (Beigel et al.), los cuales son congruentes con los resultados presentados en el análisis parcial y no permiten resolver las inquietudes de la Sala en relación con la relevancia clínica del efecto (cambio en dos niveles de escala categórica de clasificación de severidad), si bien parece existir un beneficio en disminuir en tres o cuatro días el tiempo de recuperación, éste parece limitado a un subgrupo de pacientes que no se manifiesta en diferencias estadísticamente significativas en mortalidad.

Recientemente se publicaron los resultados preliminares del estudio SOLIDARIDAD, liderado por la OMS y llevado a cabo en 30 países, incluido Colombia; con un total en el mundo de 11266 pacientes, asignados de manera aleatoria a 5 brazos activos de tratamiento y un grupo control, de los cuales 2750 pacientes recibieron remdesivir. En el informe los autores concluyen: *“Los regímenes de tratamiento con remdesivir, hidroxiclороquina, lopinavir e interferón parecen tener poco o ningún efecto sobre pacientes hospitalizados por COVID-19, como lo indica la mortalidad general, el inicio de la ventilación y la duración de la estancia hospitalaria. Los hallazgos de mortalidad contienen la mayor parte de evidencia aleatoria sobre remdesivir e interferón y son consistentes con los metaanálisis de mortalidad en todos los estudios principales”*.

Por tanto, la Sala ratifica su concepto de que remdesivir es un medicamento que debe seguir siendo utilizado solamente en el contexto de ensayos clínicos o de uso compasivo.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda no aprobar la evaluación farmacológica de este medicamento, ni su inclusión dentro del listado de medicamentos vitales no disponibles, ya que no hay evidencia de un balance beneficio-riesgo favorable en la indicación solicitada, ni cumple con lo definido en el artículo 2° del Decreto 481 de

Acta No. 18 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2004: “Artículo 2º. Medicamento vital no disponible. Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes.”

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

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

Expediente : 20181067
Radicado : 20201115294 / 20201153798 / 20201169054
Fecha : 21/09/2020
Interesado : Biotoscana Farma S.A

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Veklury está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes del producto.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilácticas y las relacionadas con la perfusión. Se han observado reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones anafilácticas y relacionadas con la perfusión durante y después de la administración de remdesivir. Los signos y los síntomas pueden incluir hipotensión, hipertensión, taquicardia, bradicardia, hipoxia, pirexia, disnea, sibilancia, angioedema, erupción, náuseas, vómitos, diaforesis y escalofrío. Se pueden considerar velocidades de perfusión más lentas, con un tiempo de perfusión máximo de hasta 120 minutos, para prevenir potencialmente estos signos y síntomas. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, suspenda inmediatamente la administración de remdesivir e inicie el tratamiento adecuado.

Elevaciones de las transaminasas

Se han observado elevaciones de las transaminasas en los ensayos clínicos con remdesivir, que incluyó a voluntarios sanos y pacientes con COVID-19. Se debe determinar la función hepática en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con remdesivir y se debe controlar mientras se les administre cuando sea clínicamente adecuado. No se han realizado estudios clínicos específicos con remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática. Solo se debe utilizar remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática si el posible beneficio supera el posible riesgo.

- El tratamiento con remdesivir no se debe iniciar en pacientes con alanina aminotransferasa (ALT) ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad al inicio.
- Se debe interrumpir el tratamiento con remdesivir en pacientes que presenten:
 - ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad durante el tratamiento con remdesivir. Se puede reanudar el tratamiento con remdesivir cuando la ALT sea < 5 veces el límite superior de la normalidad.

Acta No. 18 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



O

◦ Elevación de la ALT junto con signos o síntomas de inflamación hepática o aumento de la bilirrubina conjugada, la fosfatasa alcalina o el índice internacional normalizado (IIN)

Insuficiencia renal

En los estudios en animales, en ratas y monos, se observó toxicidad renal grave. El mecanismo de esta toxicidad renal no se conoce totalmente. No se puede descartar su relevancia en los seres humanos.

Se debe determinar la TFGe en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con remdesivir y mientras se les administre cuando sea clínicamente adecuado. No se debe utilizar remdesivir en pacientes con una TFGe <30 ml/min.

Excipientes

Remdesivir contiene bedatex sulfobutileter de sodio que se elimina por vía renal y se acumula en pacientes con función renal disminuida, lo que puede posiblemente afectar negativamente a la función renal. Por lo tanto, no se debe utilizar remdesivir en pacientes con una TFGe <30 ml/min.

Riesgo de disminución de la actividad antiviral cuando se administra de forma concomitante con cloroquina o hidroxicloroquina

No se recomienda la administración concomitante de remdesivir y fosfato de cloroquina o sulfato de hidroxicloroquina en base a los datos in vitro que demuestran un efecto antagonista de la cloroquina sobre la activación metabólica intracelular y la actividad antiviral de remdesivir.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente en voluntarios sanos es elevación de transaminasas (14 %). La reacción adversa más frecuente en pacientes con COVID-19 son náuseas (4 %). Tabla de reacciones adversas Las reacciones adversas en la Tabla 2 se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema y la frecuencia. 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).

Tabla 2: Lista tabulada de reacciones adversas

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Raras	hipersensibilidad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	cefalea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes	náuseas
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Muy frecuentes	transaminasas elevadas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes	erupción
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	
Raras	reacción relacionada con la perfusión

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Transaminasas elevadas

Acta No. 18 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios en voluntarios sanos, los aumentos en la ALT, la aspartato aminotransferasa (AST) o ambos en sujetos que recibieron remdesivir fueron de grado 1 (10 %) o de grado 2 (4 %). En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con COVID-19 (Estudio ACTT-1 del NIAID), la incidencia de reacciones adversas no graves de grado ≥ 3 de niveles elevados de aminotransferasa, incluida la ALT, la AST o ambas fue del 4 % de los pacientes que recibieron remdesivir en comparación con el 6 % de los que recibieron placebo. En un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio GS-US-540-5773) en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave que recibieron remdesivir durante 5 (n = 200) o 10 días (n = 197), se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de cualquier grado [$\geq 1,25$ veces el límite superior de la normalidad (LSN)] de AST elevada y ALT elevada en un 40 % y 42 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir. Se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de grado ≥ 3 ($\geq 5,0$ veces el LSN) de AST elevada y ALT elevada en un 7 % de los pacientes que recibieron remdesivir. En un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio GS-US-540-5774) en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada que recibieron remdesivir durante 5 (n = 191) o 10 días (n = 193) en comparación con el tratamiento de referencia (n = 200), se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de cualquier grado de AST elevada y ALT elevada en un 32 % y 33 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir, y en un 33 % y 39 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron el tratamiento de referencia. Se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de grado ≥ 3 de AST elevada y ALT elevada en un 2 % y 3 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir y en un 6 % y 7 %, respectivamente, que recibieron el tratamiento de referencia.

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 Departamento de Farmacovigilancia de BIOTOSCANA FARMA S.A., enviando un correo electrónico a farmacovigilancia.colombia@grupobiotoscana.com.

Interacciones:

No se han realizado estudios clínicos de interacciones con remdesivir. Actualmente se desconoce el potencial general de interacciones; los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación durante los días de la administración de remdesivir. Debido al antagonismo observado in vitro, no se recomienda el uso concomitante de remdesivir con fosfato de cloroquina o sulfato de hidroxicloroquina.

Efectos de otros medicamentos sobre remdesivir

In vitro, remdesivir es un sustrato para las esterasas en plasma y tejido, las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP2C8, CYP2D6 y CYP3A4, y es un sustrato para los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y los transportadores de la glucoproteína P (gp-P).

No se ha estudiado el potencial de interacción de remdesivir con inhibidores/inductores de la vía hidrolítica (esterasa) o CYP2C8, 2D6 o 3A4. Se desconoce el riesgo de interacción clínicamente relevante. Los inhibidores potentes pueden provocar un aumento de la exposición a remdesivir. El uso de inductores potentes (p. ej., rifampicina) puede reducir las concentraciones plasmáticas de remdesivir y no se recomienda.

Se ha descrito que la dexametasona es un inductor moderado de CYP3A y gp-P. La inducción depende de la dosis y se produce después de varias dosis. Es poco probable que la dexametasona tenga un efecto clínicamente significativo sobre el remdesivir, ya que el remdesivir tiene una tasa de extracción hepática moderada-alta y se usa durante un periodo corto en el tratamiento de la COVID-19.

Efectos de remdesivir sobre otros medicamentos

Acta No. 18 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



In vitro, remdesivir es un inhibidor de CYP3A4, OATP1B1 y OATP1B3. No se ha establecido la relevancia clínica de estas interacciones farmacológicas in vitro. Remdesivir puede aumentar de forma transitoria las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son sustratos de CYP3A o de OATP 1B1/1B3. No hay datos disponibles, sin embargo, parece indicar que los medicamentos que son sustratos de CYP3A4 o sustratos de OATP 1B1/1B3 se deben administrar al menos 2 horas después de remdesivir. Remdesivir indujo CYP1A2 y potencialmente CYP3A in vitro. La administración concomitante de remdesivir con sustratos de CYP1A2 o CYP3A4 con un índice terapéutico estrecho puede dar lugar a la pérdida de su eficacia.

La dexametasona es un sustrato de CYP3A4 y, aunque remdesivir inhibe CYP3A4, debido a la rápida eliminación de remdesivir después de la administración IV, es poco probable que remdesivir tenga un efecto significativo sobre la exposición a dexametasona.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El uso de remdesivir se limita a los centros sanitarios en los que los pacientes pueden ser controlados adecuadamente.

Posología

La dosis recomendada de remdesivir en pacientes de 12 años de edad y mayores y que pesen al menos 40 kg es:

- Día 1: una dosis única de carga de remdesivir de 200 mg administrada mediante perfusión intravenosa.
- A partir del día 2: 100 mg administrados una vez al día mediante perfusión intravenosa.

La duración total del tratamiento debe ser de al menos 5 días y no más de 10 días.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de remdesivir en pacientes mayores de 65 años de edad.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la farmacocinética de remdesivir en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 30 ml/min han recibido remdesivir sin realizar un ajuste de la dosis para el tratamiento de la COVID-19. No se debe utilizar remdesivir en pacientes con una TFGe < 30 ml/min.

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la farmacocinética de remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática. Se desconoce si el ajuste de la dosis es adecuado en pacientes con insuficiencia hepática

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de remdesivir en niños menores de 12 años de edad y que pesen menos de 40 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

Para vía intravenosa.

Remdesivir se administra mediante perfusión intravenosa tras su dilución.

No se debe administrar como inyección intramuscular (IM).

Acta No. 18 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Velocidad de perfusión recomendada – para remdesivir concentrado para solución para perfusión diluido

Volumen de la bolsa para perfusión	Tiempo de perfusión	Velocidad de perfusión
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020009311 emitido mediante Acta No. 12 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inclusión del medicamento en el listado de medicamentos vitales no disponibles
- Inserto versión CO-AUG20-EU-JUL20 allegado mediante radicado No. 20201169054
- Información para prescribir versión CO-AUG20-EU-JUL20 allegada mediante radicado No. 20201169054

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no da respuesta satisfactoria al concepto emitido en Acta No. 12 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2. Frente al primer requerimiento de aportar información completa de los estudios soporte, el interesado allega una amplia documentación del estudio ACTT-1 (NCT04280705) y sus resultados preliminares, pero no aporta información adicional sobre los resultados de los estudios mencionados en la primera radicación (escrito No. 2020115294 de 06 de julio de 2020), ni aporta estudios adicionales y propone como base para la evaluación farmacológica, la información allegada a la agencia europea con base en la cual recibió aprobación condicionada.

El interesado no presenta argumentación con respecto al análisis que hizo la Sala de los estudios publicados en la literatura, con base en los cuales la Sala conceptuó que no encontró evidencia suficiente para soportar un balance beneficio-riesgo favorable en la indicación solicitada; el interesado presenta una síntesis de los puntos expuestos en una audiencia, los cuales no son evidencia para controvertir el concepto de la Sala.

El interesado no hace ninguna argumentación al respecto de lo mencionado por la Sala en cuanto a que se trata de un medicamento en investigación y se limita a informar que en la actualidad no cuenta con programas de uso compasivo.

Los resultados finales del estudio ACTT-1 (NCT04280705) (Beigel et al.), los cuales son congruentes con los resultados presentados en el análisis parcial y no permiten resolver las inquietudes de la Sala en relación con la relevancia clínica del efecto (cambio en dos niveles de escala categórica de clasificación de severidad), si bien parece existir un beneficio en disminuir en tres o cuatro días el tiempo de recuperación, éste parece limitado a un subgrupo de pacientes que no se manifiesta en diferencias estadísticamente significativas en mortalidad.

Recientemente se publicaron los resultados preliminares del estudio SOLIDARIDAD, liderado por la OMS y llevado a cabo en 30 países, incluido Colombia; con un total en el mundo de 11266 pacientes, asignados de manera aleatoria a 5 brazos activos de tratamiento y un grupo control, de los cuales 2750 pacientes recibieron remdesivir. En el informe los autores concluyen: *“Los regímenes de tratamiento con remdesivir, hidroxiclороquina, lopinavir e interferón parecen tener poco o ningún efecto sobre*

Acta No. 18 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes hospitalizados por COVID-19, como lo indica la mortalidad general, el inicio de la ventilación y la duración de la estancia hospitalaria. Los hallazgos de mortalidad contienen la mayor parte de evidencia aleatoria sobre remdesivir e interferón y son consistentes con los metaanálisis de mortalidad en todos los estudios principales”.

Por tanto, la Sala ratifica su concepto de que remdesivir es un medicamento que debe seguir siendo utilizado solamente en el contexto de ensayos clínicos o de uso compasivo.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda no aprobar la evaluación farmacológica de este medicamento, ni su inclusión dentro del listado de medicamentos vitales no disponibles, ya que no hay evidencia de un balance beneficio-riesgo favorable en la indicación solicitada, ni cumple con lo definido en el artículo 2° del Decreto 481 de 2004: **“Artículo 2°. Medicamento vital no disponible. Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes.”**

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

Siendo las 12:20 del día 16 de octubre de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

**ADRIANA MAGALLY MONSALVE
ARIAS**
Miembro SEMNNIMB

KELLY JOHANA OSPINA VELÁSQUEZ
Miembro SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 18 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

DIANA MILENA CALDERÓN NOREÑA
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 18 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

