

CVL/MMN/AMM/FME/PRS/mmr

ACTA N° 2/18

Segunda Sesión de la Comisión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Nuevos, realizada el 27 de abril de 2018 a las 10:00 horas.

ASISTEN:

Q.F. Caroline Weinstein
Dr. Max Andresen
Dr. Raúl Corrales
Q.F. Fabiola Muñoz
Q.F. Eliana Sánchez
Q.F. Cecilia Morgado
Q.F. Viviana Noriega
Q.F. Patricio Reyes
Dra. Cecilia González
M.V. Ricardo González
Q.F. Cristián Velásquez
Q.F. María Francisca Aldunate
Q.F. Miguel Montenegro

Excusan su asistencia los Q.F. Isabel Sánchez, Patricia Carmona y Alejandro Moya.

I. LA COMISIÓN RECOMIENDA APROBAR:

I.1. SOLICITUD DE NUEVAS INDICACIONES DE:

1.- **BUSILVEX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 6 mg/mL**, presentado por Laboratorio Biotoscana Farma Ltda., para los efectos de su importación y venta en el país, fabricado, procedente y bajo licencia de Pierre Fabre Medicament Production. El CLV respectivo. (referencia RF889053 del 19/05/17).

Principio Activo: Busulfano.

Clasificación: Antineoplásicos alquilantes.

Código ATC: L01AB01

Indicaciones Solicitadas: Busilvex seguido de ciclofosfamida (BuCy2) está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pacientes adultos, cuando se considera que la combinación es la mejor opción disponible.

Busilvex a continuación de fludarabina (FB) está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pacientes adultos candidatos para un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida.

Busilvex seguido de ciclofosfamida (BuCy4) o melfalán (BuMel) está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes pediátricos.

Indicaciones Aprobadas: Busilvex seguido de ciclofosfamida (BuCy2) está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pacientes adultos, cuando se considera que la combinación es la mejor opción disponible.

Busilvex a continuación de fludarabina (FB) está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pacientes adultos candidatos para un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida.

Busilvex seguido de ciclofosfamida (BuCy4) o melfalán (BuMel) está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes pediátricos.

Folleto de información al Profesional: Revisar según literatura.

Condición de Venta: Receta médica en establecimientos tipo A.

Antecedentes: Producto farmacéutico nuevo según Art. 53°, Letra e) del D.S. N° 3/2010 del Ministerio de Salud.

Informe de seguridad y eficacia: Informe externo.

Informe de Calidad: Aprobado.

Informe Jurídico: Aprobado

Informe de Biofarmacia: No aplica.

Procede PMR: Sí

Procede IPS: No

Procede protección de datos: No

Conclusión: En base a los antecedentes que fueron evaluados, se concluye que esta solicitud sí cumple con todos los requisitos de eficacia, seguridad y calidad.

I.2. SOLICITUD DE NUEVAS INDICACIONES DE:

1.- PERJETA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 420 mg/14 mL, registro sanitario N° B-2348/13, presentado por Roche Chile Ltda. (referencia MT939138 del 26/10/17)

Principio Activo: Pertuzumab.

Clasificación: Anticuerpos monoclonales.

Código ATC: L01XC13

Indicaciones Solicitadas: Cáncer de Mama temprano.

Perjeta está indicado en combinación con Herceptin y quimioterapia para el:

- Tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama positivo para HER2 localmente avanzado, inflamatorio o temprano (ya sea >2 cm de diámetro o nódulo positivo) como parte de un esquema de tratamiento para el cáncer de mama precoz
- Tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo temprano.

Indicaciones previamente Autorizadas:

Cáncer de Mama Metastásico:

Perjeta está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o localmente recidivante irresecable que no hayan recibido previamente terapia anti-HER2 o quimioterapia para su enfermedad metastásica.

Tratamiento Neoadyuvante de Cáncer de Mama:

Perjeta está indicado en combinación con Trastuzumab y quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama positivo para HER2 localmente avanzado, inflamatorio o precoz (ya sea >2 cm de diámetro o nódulo positivo) como parte de un régimen de tratamiento completo para el cáncer de mama precoz

Indicaciones Aprobadas: Cáncer de Mama temprano.

Perjeta está indicado en combinación con trastuzumab y quimioterapia para el:

- Tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama positivo para HER2 localmente avanzado, inflamatorio o temprano (ya sea >2 cm de diámetro o nódulo positivo) como parte de un esquema de tratamiento para el cáncer de mama precoz.
- Tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo temprano.

Folleto de información al Profesional: Revisar según literatura

Antecedentes: Producto farmacéutico nuevo según Art. 65°, N° 8 del D.S. N° 3/2010 del Ministerio de Salud.

Informe de seguridad y eficacia: Informe externo.

Informe de Calidad: No aplica.

Informe Jurídico: No aplica.

Informe de Biofarmacia: No aplica.

Procede PMR: No.

Procede IPS: No.

Procede protección de datos: N/A.

Conclusión: En base a los antecedentes que fueron evaluados, se concluye que esta solicitud sí cumple con todos los requisitos de eficacia y seguridad.

2.- HIZENTRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL, registro sanitario N° B-2420/14, presentado por CSL Behring S.p.A. (referencia MT941485 del 03/11/17)

Principio Activo: Inmunoglobulina humana normal

Clasificación: Inmunoglobulinas humanas normales.

Código ATC: J06BA01.

Indicaciones Solicitadas:

Terapia inmunomoduladora:

Hizentra se indicó para el tratamiento de pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, por sus siglas en inglés) como terapia de mantenimiento para evitar la recaída de la discapacidad y deterioro neuromuscular.

Esquema posológico solicitado:

Terapia de Reemplazo:

Una vez logrados niveles estables de IgG, las dosis de mantenimiento deben dividirse en dosis más pequeñas y administrarse a intervalos repetidos para alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 mL/kg) de peso corporal.

Para pacientes que están cambiando el tratamiento intravenoso, la dosis mensual se divide en dosis más pequeñas y se administra a intervalos repetidos

Indicaciones previamente Autorizadas: Terapia sustitutiva, administrada por vía Subcutánea en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas.
- Inmunodeficiencia común variable.
- Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de Wiskott Aldrich.
- Deficiencias de subclases de IgG con infecciones recurrentes.
- Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Indicaciones Aprobadas:

Terapia inmunomoduladora:

Hizentra está indicado para el tratamiento de pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) como terapia de mantenimiento después de la estabilización con IgIV.

Terapia de Reemplazo:

La terapia con Hizentra, se inicia una semana después de la última perfusión de Ig IV. Las dosis de mantenimiento deben dividirse en dosis más pequeñas y administrarse a intervalos repetidos para alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,2 a 0,4 g/kg de peso corporal por semana.

Para pacientes que están cambiando el tratamiento intravenoso, la dosis mensual se divide en dosis más pequeñas y se administra a intervalos repetidos.

Folleto de información al Profesional: Revisar según literatura

Antecedentes: Producto farmacéutico nuevo según Art. 65°, N° 8, del D.S. N° 3/2010 del Ministerio de Salud.

Informe de seguridad y eficacia: Informe externo.

Informe de Calidad: No aplica.

Informe Jurídico: No aplica.

Informe de Biofarmacia: No aplica.

Procede PMR: Sí.

Procede IPS: No.

Procede protección de datos: N/A.

Conclusión: En base a los antecedentes que fueron evaluados, se concluye que esta solicitud sí cumple con todos los requisitos de eficacia y seguridad.

3.- OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA 40 mg/4 mL y 100 mg/10 mL, registros sanitarios N° B-2561/15 y B-2562/15, presentados por Bristol - Myers Squibb de Chile (referencia MT943807 y MT945155 del 16/11/17).

Principio Activo: Nivolumab

Clasificación: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.

Código ATC: L01XC17.

Nueva Indicación Solicitada:

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Se adiciona nuevo esquema posológico:

Dosis recomendada para SCCHN

La dosis recomendada de Opdivo es de 3 mg/kg administrada en forma de perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Indicaciones previamente Autorizadas:

Melanoma irresecable o metastásico

Opdivo (nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, con BRAF V600 de tipo salvaje. Opdivo (nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación de BRAF V600.

Opdivo (nivolumab), en combinación con ipilimumab, está indicado para tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas.

Opdivo (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de las células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivo, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Carcinoma de células renales.

Opdivo (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Indicaciones Aprobadas:

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Esquema Posológico:

Dosis recomendada para SCCHN

La dosis recomendada de Opdivo es de 3 mg/kg administrada en forma de perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Folleto de información al Profesional: Revisar según literatura

Antecedentes: Producto farmacéutico nuevo según Art. 65°, N° 8 del D.S. N° 3/2010 del Ministerio de Salud.

Informe de seguridad y eficacia: Informe Externo.

Informe de Calidad: No aplica.

Informe Jurídico: No aplica.

Informe de Biofarmacia: No aplica.

Procede PMR: Sí

Procede IPS: Sí

Procede protección de datos: N/A

Conclusión: En base a los antecedentes que fueron evaluados, se concluye que esta solicitud sí cumple con todos los requisitos de eficacia y seguridad.

II. LA COMISIÓN RECOMIENDA SOLICITAR MÁS ANTECEDENTES A:

II.1. SOLICITUD DE REGISTRO DE:

1.- TRANSLARNA GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL 125, 250 y 1000 mg EN SOBRES, presentado por Laboratorios Pint-Pharma Chile S.p.A., para los efectos de su importación y venta en el país, fabricado como producto a granel por Pharmaceutical Manufacturing Research Services Inc., Horsham, EE. UU., acondicionado por Almac Pharma Services Limited, Armagh, Reino Unido. Bajo licencia de Pint Pharma International S.A., Suiza (referencia RF873494, RF873496 y RF873502 del 04/04/17)

Principio Activo: Atalureno.

Clasificación: Otras drogas para desórdenes del sistema musculoesquelético.

Código ATC: M09AX03

Indicaciones Solicitadas: 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 5 o más años de edad.

Antecedentes: Producto farmacéutico nuevo según Art. 53º, Letra a) del D.S. N° 3/2010 del Ministerio de Salud.

Informe de seguridad y eficacia: 1er y 2do Informe externo.

Informe de Calidad: Aprobado.

Informe Jurídico: Aprobado.

Informe de Biofarmacia: No aplica.

Observaciones:

Los antecedentes clínicos presentados corresponden a: un ensayo fase 3 terminado, un fase 2b terminado, y un fase 3 no terminado.

La variable primaria de evaluación fue el cambio en la distancia recorrida en una prueba de marcha de 6 minutos por 48 semanas de estudio, lo anterior respecto de una condición basal. La diferencia respecto del placebo no fue estadísticamente significativa, en ambos ensayos clínicos.

1º informe externo: La conclusión del informante fue aprobar, pero con la condicionalidad de la actualización periódica de sus antecedentes de eficacia.

2º informe externo: La conclusión de informante fue aprobar, considerando que no existe otro tratamiento, manteniendo la necesidad de actualizar en forma periódica la eficacia del producto. También se señala que faltarían datos adicionales de ensayos clínicos fase III.

Se evaluó en el grupo de trabajo N°12/17, quedando pendiente con término probatorio.

La evaluación de los antecedentes científicos presentados no permite avalar la eficacia del producto farmacéutico sometido a registro ordinario, en las indicaciones y esquema posológico solicitado.

Lo anterior porque en los ensayos clínicos (uno fase 2b y uno fase 3), de diseño controlado contra placebo, no demuestran diferencia estadísticamente significativa respecto a placebo en la evaluación del *end point* clínico primario.

Se recibe respuesta a la resolución de término probatorio con fecha 14 de marzo de 2018. Los antecedentes presentados se pueden resumir como sigue:

- a) Carta del médico e investigador principal Sr. Ricardo Erazo (Hospital Luis Calvo Mackenna), como parte del ensayo multicéntrico realizado en el país
- b) Nuevos antecedentes clínicos: se indica que los resultados se encuentran influenciados por la progresión de la enfermedad, generando alta variabilidad, siendo especialmente relevante la fase de disminución acelerada en donde el paciente disminuye su capacidad de deambulación bajo los 300 metros. Por tanto la evaluación exclusiva del *end point* clínico primario sería insuficiente para ponderar la efectividad del tratamiento.

Hubo otros parámetros secundarios de evaluación: pruebas funcionales cronometradas, evaluación ambulatoria de la estrella del norte y capacidad vital forzada. Pese a lo anterior en muchos de los parámetros secundarios tampoco es posible demostrar diferencia estadística respecto del placebo, se observa diferencia cuando se estratifica la muestra en función de la etapa de la enfermedad.

Presenta un ensayo clínico en curso fase 2 para evaluar farmacocinética y seguridad de atalureno en niños entre 2 – 5 años, pero no eficacia.

A partir de lo expuesto, se considera que este producto constituye una situación especial, debido a que no existe en vigencia un procedimiento de registro para drogas huérfanas o aprobaciones aceleradas.

Los antecedentes proporcionados no permiten una autorización de tipo convencional, no obstante lo anterior se requiere consultar sobre si existe alguna necesidad a nivel ministerial o superior de contar con este producto, lo que impactaría en una forma especial de abordar su evaluación.

Razones para solicitar más antecedentes:

Los antecedentes no son suficientes para avalar la eficacia y seguridad del producto, pues la casuística presentada es demasiado baja.

Los antecedentes aportados no muestran alcanzar significación estadística en muchas de las variables primarias y secundarias de eficacia.

Conclusión: En base a los antecedentes que fueron evaluados, se concluye que se deben solicitar más antecedentes.

II.2. SOLICITUD DE NUEVAS INDICACIONES DE:

1.- **LAX 3350 POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL EN SOBRES**, registro sanitario N° F-18718/16, presentado por Laboratorios Andrómaco S.A. (referencia MT951067 del 04/12/17).

Principio Activo: Macrogol 3350.

Clasificación: Laxantes osmóticamente activos.

Código ATC: A06AD15

Indicaciones Solicitadas: Se puede utilizar como parte del régimen de limpieza intestinal en la preparación del colon para colonoscopia, otras exploraciones endoscópicas y radiológicas y cirugía.

Indicaciones previamente Autorizadas: Se indica como laxante en el tratamiento del estreñimiento ocasional.

Antecedentes: Producto farmacéutico nuevo según Art. 65°, N° 8 del D.S. N° 3/2010 del Ministerio de Salud.

Informe de seguridad y eficacia: Informe Externo.

Informe de Calidad: No aplica.

Informe Jurídico: No aplica.

Informe de Biofarmacia: No aplica.

Razones para solicitar más antecedentes:

Se presenta un metaanálisis, cuyos resultados indican que en ciertos estudios, este producto es menos eficaz que otros ya autorizados.

Se debe justificar por qué en el modo de uso descrito en el folleto de información al profesional, el interesado indica que el producto puede ser disuelto en agua fría, en circunstancias que usándolo con una bebida isotónica, disminuye el riesgo de desequilibrios electrolíticos.

Conclusión: En base a los antecedentes que fueron evaluados, se concluye que se deben solicitar más antecedentes.