



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 01 de 2022-Primera parte

SESIÓN EXTRAORDINARIA PERMANENTE DEL 13 Y 14 DE ENERO DE 2022

ORDEN DEL DÍA

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
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, debido a la emergencia sanitaria generada por el COVID-19 se desarrolla por el canal virtual previa verificación del quórum:

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
Guillermo José Pérez Blanco
Sindy Paola Pulgarín Madrigal

Invitados:

Lina María Blanco Mendoza
Giovanni Ocasión Fagua
Adriana Magally Monsalve Arias
Diana Yisenia Pinzon Fajardo
Judith Del Carmen Mestre Arellano
Nayive Rodríguez Rodríguez

Secretario de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Hugo Armando Badillo Arguelles

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 LAGEVRIO 200 MG CAPSULA

Expediente : 20219428
Radicado : 20211293220 / 20221002013 / 20221001604
Fecha : 23/12/2021
Interesado : MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA SAS
Tipo de Trámite : ASUE

Composición:

Cada capsula contiene Molnupiravir 200mg

Forma farmacéutica: capsula

Indicaciones

Lagevrio está indicado para el tratamiento de la enfermedad leve a moderada por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos que están en riesgo de progresar a COVID-19 grave y/o hospitalización.

Contraindicaciones

No se han identificado contraindicaciones según los pocos datos disponibles sobre el uso de emergencia de molnupiravir.

Precauciones y advertencias

Embarazo

Resumen de riesgos

Según los datos de ensayos con animales, el molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles sobre el uso de molnupiravir en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo de que ocurran defectos de nacimiento importantes, abortos naturales o resultados adversos para la madre o el feto.

No se recomienda el uso de molnupiravir durante el embarazo. En un estudio de reproducción con animales, la administración oral de molnupiravir a ratas en estado de gestación durante el período de organogénesis resultó en una letalidad y teratogenicidad embrionaria de 8 veces las exposiciones a NHC en humanos a la dosis recomendada para humanos (RHD) y una reducción del crecimiento fetal ≥ 3 veces la exposición a NHC en humanos a la RHD. La administración oral de molnupiravir a conejos durante el período de organogénesis resultó en una reducción del peso corporal del feto de 18 veces la exposición a NHC en humanos a la RHD (consulte la sección Datos).

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto natural para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de que

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



haya defectos de nacimiento, muerte del feto y otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto natural en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embrionario y fetal (EFD) en ratas, el molnupiravir se administró por vía oral a ratas preñadas en dosis de 0, 100, 250 o 500 mg/kg/día desde los 6 días de gestación (GD) hasta los 17 GD. Molnupiravir también se administró por vía oral a ratas preñadas en dosis hasta de 1000 mg/kg/día desde los 6 GD hasta los 17 GD en un estudio de EFD preliminar. Las toxicidades del desarrollo incluyeron pérdidas posteriores a la implantación, malformaciones del ojo, riñón, y esqueleto axial, y variaciones en costillas en dosis de 1000 mg/kg/día (8 veces la exposición a NHC en humanos a la RHD), y disminución en los pesos corporales de los fetos y retardo en la osificación en dosis ≥ 500 mg/kg/día (2,9 veces la exposición a NHC en humanos a la RHD). No se presentaron toxicidades del desarrollo en dosis ≤ 250 mg/kg/día (0,8 veces la exposición a NHC en humanos a la RHD). Las toxicidades maternas incluyeron disminución en el consumo de alimentos y pérdidas de peso corporal, que resultaron en el sacrificio prematuro de animales individuales para el grupo de dosis de 1000 mg/kg/día, y disminución en el aumento de peso corporal para el grupo de dosis de 500 mg/kg/día.

En un estudio de EFD en conejos, el molnupiravir se administró por vía oral a conejas preñadas en dosis de 0, 125, 400, o 750 mg/kg/día desde los 7 GD hasta los 19 GD. La toxicidad en el desarrollo se limitó a una reducción en los pesos corporales de los fetos para el grupo de dosis de 750 mg/kg/día (18 veces las exposiciones a NHC en humanos a la RHD). No se presentaron toxicidades del desarrollo en dosis ≤ 400 mg/kg/día (7 veces la exposición a NHC en humanos a la RHD). Las toxicidades maternas incluyeron una reducción en el consumo de alimentos y aumentos de peso corporal, y producción fecal anormal para el grupo de dosis de 750 mg/kg/día.

Lactancia

Resumen de riesgos

Se desconoce si molnupiravir o cualquiera de los componentes de molnupiravir están presentes en la leche materna, afectan la producción de leche materna o tienen efecto en el infante que se amamanta. No se han realizado estudios de lactancia en animales con molnupiravir. Según la posibilidad de que ocurran reacciones adversas en el infante causadas por molnupiravir, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento y los 4 días siguientes a la última dosis de molnupiravir.

Hombres y mujeres en edad fértil

Anticonceptivos

Indíqueles a las mujeres en edad fértil que deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y los 4 días siguientes a la última dosis de molnupiravir.

Uso en pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia del molnupiravir en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes geriátricos

En el análisis provisorio de MOVE-OUT, no hubo diferencias en la seguridad y la tolerabilidad entre pacientes ≥ 65 años de edad y pacientes más jóvenes que recibieron tratamiento con molnupiravir. No se recomienda un ajuste de la dosis según la edad. Con

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



base en un análisis de farmacocinética (FC) poblacional, la FC fue similar en los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con algún grado de insuficiencia renal. La depuración renal no es una vía de eliminación significativa de la NHC. En un análisis de la FC poblacional, la insuficiencia renal leve o moderada no tuvo un impacto significativo en la FC de la NHC. Si bien la farmacocinética de la NHC no se ha evaluado en pacientes con eGFR menor de 30 ml/min/1.73 m² o que reciben diálisis, no se prevé que la insuficiencia renal grave y la enfermedad renal de etapa terminal (ESRD) tengan un efecto significativo sobre la exposición a la NHC.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos preclínicos indican que no se espera que la eliminación hepática sea una ruta principal de eliminación de la NHC; por lo tanto, es poco probable que la insuficiencia hepática afecte la exposición de la NHC. Otras poblaciones específicas Con base en un análisis de farmacocinética (FC) poblacional, la FC de la NHC no se vio afectada por el sexo, la edad, la raza, la etnia o la gravedad de la enfermedad.

Reacciones adversas

Reacciones adversas observadas en estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones que varían ampliamente, las tasas de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con tasas de ensayos clínicos de otros medicamentos, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Se han observado las siguientes reacciones adversas en el estudio clínico de molnupiravir. La evaluación de seguridad del molnupiravir se basa principalmente en un análisis provisorio de sujetos con COVID-19 no hospitalizados seguidos hasta el día 29 de la fase 3 del estudio (MOVE-OUT). Los eventos adversos se recopilaron durante 14 días después de la última dosis.

La seguridad del molnupiravir se evaluó según un análisis provisorio de un ensayo doble ciego de fase 3 (MOVE-OUT), en el cual se aleatorizó a 765 sujetos con COVID-19 no hospitalizados para que recibieran molnupiravir (N=386) o placebo (N=379) durante hasta 5 días. Los eventos adversos son los que se informaron mientras los sujetos participaban de la intervención del estudio o dentro de los 14 días de completada o interrumpida la intervención del estudio. La interrupción de la intervención del estudio debido a un evento adverso ocurrió en el 1 % de los sujetos que recibieron molnupiravir y en el 3 % de los sujetos que recibieron placebo. Ocurrieron eventos adversos graves en el 7 % de los sujetos que recibieron molnupiravir y en el 14 % de los sujetos que recibieron placebo; ninguno se consideró como relacionado con el medicamento por el investigador, y la mayoría estuvieron relacionados con la COVID-19. Los eventos adversos que provocaron la muerte ocurrieron en ninguno de los sujetos que recibieron molnupiravir y en el 3 % de los sujetos que recibieron placebo. Las reacciones adversas más comunes en el grupo de tratamiento con molnupiravir del estudio MOVE-OUT se presentan en la Tabla 1, de las cuales todas fueron de grado 1 (leve) o grado 2 (moderado).

Tabla 1: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 1 % de los sujetos que recibieron molnupiravir en el estudio MOVE-OUT* (ver tabla en el documento para prescriptores)



	Molnupiravir N=386	Placebo N=379
Diarrea	3 %	3 %
Náuseas	2 %	1 %
Mareos	1 %	<1 %
Dolor de cabeza	1 %	0 %
* Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos atribuidos a la intervención del estudio por el investigador.		

Los valores de laboratorio anormales seleccionados informados hasta el día 29 se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Valores de laboratorio anormales seleccionados en MOVE-OUT (ver tabla en el documento para prescriptores)

Criterio*	Molnupiravir N=386	Placebo N=379
Perfil químico		
Alanina aminotransferasa (U/l)		
5,0 - <10,0 x LSN	1 %	2 %
≥10,0 x LSN	<1 %	0 %
Aspartato aminotransferasa (U/l)		
5,0 - <10,0 x LSN	1 %	1 %
Creatinina (mg/dl)		
>1,8 - <3,5 x LSN o aumento del 1,5 a <2,0 de los niveles iniciales	2 %	2 %
≥3,5 x LSN o aumento de ≥2,0 de los niveles iniciales	<1 %	1 %
Lipasa (U/l)		
3,0 - <5,0 x LSN	0 %	1 %
≥5,0 x LSN	0 %	1 %
Hematología		
Hemoglobina (g/dl)		
Hombres: 7,0 - <9,0 Mujeres: 6,5 - <8,5	<1 %	1 %
Hombres: <7,0 Mujeres: <6,5	0 %	0 %
Plaquetas (10⁹/l)		
25 - <50	0 %	0 %
<25	0 %	<1 %
Leucocitos (10⁹/l)		
1,000 - 1,499	0 %	<1 %
<1,000	0 %	0 %
* Para criterios de clasificación: los sujetos se contaron una vez por prueba en la clasificación más elevada informada. Para que se incluyeran en este análisis, debía haber tanto un valor de laboratorio inicial como, al menos, un valor de laboratorio posinicial. Solo se incluyeron los sujetos cuyos valores empeoraron desde los valores iniciales. Las clasificaciones se basan en la tabla de la DAIDS del NIH para clasificar la gravedad de eventos adversos en sujetos pediátricos y adultos, versión 2.1, o en el límite de cambio predefinido (PDLC).		

Interacciones

No se han identificado interacciones medicamentosas según los pocos datos disponibles sobre el uso de emergencia de molnupiravir autorizado en virtud de esta EUA.

No se han realizado ensayos clínicos de interacción medicamentosa de molnupiravir con medicamentos concomitantes. El molnupiravir se hidroliza a n-hidroxicitidina (NHC) antes de llegar a la circulación sistémica. La captación y el metabolismo de NHC se median por las mismas vías involucradas en el metabolismo endógeno de la pirimidina. La NHC no es un sustrato de las principales enzimas metabolizadoras o los principales transportadores del fármaco. Ni el molnupiravir ni la NHC son inhibidores o inductores de las principales

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enzimas metabolizadoras o los principales transportadores del fármaco. Por lo tanto, se considera que el potencial del molnupiravir o la NHC de interactuar con medicamentos concomitantes es poco probable

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Dosis recomendada para el uso de emergencia de molnupiravir en pacientes adultos

La dosis recomendada para el uso de emergencia de molnupiravir en pacientes adultos autorizada en virtud de esta EUA es de 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral cada 12 horas durante 5 días, con o sin alimentos. No se ha establecido la seguridad y eficacia del molnupiravir cuando se administra por períodos superiores a los 5 días. Si el paciente olvida una dosis de molnupiravir dentro de las 10 horas en que usualmente se toma la dosis, debe tomársela tan pronto como sea posible y reanudar su esquema de dosis normal. Si el paciente olvida una dosis por más de 10 horas, no debe tomarse la dosis omitida y debe en cambio tomar la siguiente a la hora habitual. El paciente no debe duplicar la dosis para compensar una dosis omitida.

Condición de venta: Con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211293220
- Información para el Paciente (Ficha técnica) No. 20211293220

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que los estudios preclínicos presentados sugieren una toxicidad similar a otros análogos de nucleósidos; el estudio clínico pivotal MK-4482-001(MOVE-IN,P001) fue realizado con 1433 pacientes no vacunados, con Covid-19 leve o moderado, con al menos un factor de riesgo para complicaciones; los factores de riesgo más comunes fueron obesidad en 75.1 % de los pacientes, edad mayor a 60 años en 16.6 % de los pacientes y diabetes mellitus en 14.9%; las tres variantes más comunes del SARS-CoV-2 fueron B.1.617.2 (delta; 58,1%), B.1.621 (mu; 20,5%) y P.1 (gamma; 10,7%); el 19.8% de los participantes no vacunados presentaron anticuerpos para SARS-CoV-2 (indicador de infección previa). Se encontró una diferencia en el riesgo de hospitalización y muerte de 3% (6.8% grupo molnupiravir frente a 9.7% grupo placebo) al día 29. La diferencia más importante fue encontrada en el grupo en que se aisló la variante gamma; no hubo diferencia significativa en los pacientes en que se aisló la variante delta, la cual fue predominante en el grupo de estudio; no se observó diferencia en aquellos pacientes que tenían títulos de anticuerpos positivos en línea de base.

Con base en lo anterior, y dado el estado actual de la pandemia, la Sala considera que el interesado debe allegar la siguiente información clínica adicional que soporte la utilidad del medicamento:

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes infectados con la variante ómicron, teniendo en cuenta la predominancia de esta variante en la actualidad y la evidencia de respuesta diferente según la variante.
- En personas vacunadas y no vacunadas.
- En personas que hayan padecido la infección previamente.

Asimismo, la Sala considera que el interesado debe dar respuesta a los requerimientos de calidad con respecto a:

- Allegar estudios de estabilidad acelerada y/o natural en tres lotes bajo condiciones de zona climática IV del producto terminado para los establecimientos: MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC con domicilio en Pridco Indus Park, SR 183, Las Piedras, Puerto Rico (PR) 00771, Estados Unidos y Patheon Inc. con domicilio en 111 Consumer Drive Whitby Ontario L1N 5Z5 Canadá; por cuanto los estudios de comparabilidad presentados no fueron realizados en los sitios de manufactura antes indicados
- Aclarar si los establecimientos: Patheon Inc. Con domicilio en 111 Consumer Drive Whitby Ontario L1N 5Z5 Canadá, Merck Sharp & Dohme Corp. con domicilio en 4633 Merck Road Wilson - North Carolina 27893, Estados Unidos y Sharp Corporation con domicilio en 7451 Keebler Way Allentown, Pennsylvania (PA) 18106 Estados Unidos serán siempre y los únicos los envasadores del producto proveniente de los tres fabricantes solicitados.
- Incluir inserto impreso para el paciente en idioma español para la presentación solicitada, por dificultades tecnológicas que se podrían presentar para el acceso a la información.

En este caso, por tratarse de una ASUE, debe darse cumplimiento a lo establecido en el Decreto 1787 de 2020: Art. 7.2.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA 7.2.1.3. Etiquetado del producto

a) Para los medicamentos de síntesis química importados, las etiquetas, empaques e insertos deberán como mínimo indicar en idioma español: el nombre, la composición y las condiciones especiales de almacenamiento.

b) Para los medicamentos de síntesis química fabricados nacionalmente, las etiquetas, empaques e insertos, se ajustarán a lo establecido en el literal) del artículo 22 y literales a), b), d), e), g), h) Y j) del artículo 72 del Decreto 677 de 1995 con arreglo a lo dispuesto en el parágrafo 10 del artículo 72 ibid.

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1. VACUNA RECOMBINANTE CONTRA EL CORONAVIRUS (Célula CHO) (ZF2001)

Expediente : 20213380
Radicado : 20211214768 / 20221004975 / 20221005103
Fecha : 12/01/2022
Interesado : PRO EMPRESAS COLOMBIA PROCOL S.A.S
Tipo de Trámite : ASUE

Composición:

Cada dosis única de 0,5 ml contiene 25 µg de proteína NCP-RBD

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

La vacuna puede inducir una respuesta inmune frente al SARS-CoV-2.

Contraindicaciones:

1. Aquellos alérgicos a cualquier ingrediente conocido de la vacuna, incluidos los excipientes.
2. Quienes padecen enfermedades agudas, enfermedades crónicas graves o enfermedades en la fase aguda y fiebre.
3. Mujeres embarazadas.
4. Aquellos con epilepsia incontrolada u otros trastornos neurológicos progresivos

Precauciones y advertencias:

1. La vacuna se administrará con precaución en personas con antecedentes familiares o personales de convulsiones, enfermedades crónicas, antecedentes de epilepsia y diátesis alérgica.
2. Agite bien antes de usar. No utilice la vacuna si el vial presenta anomalías como grietas, material extraño, grumos que no se pueden dispersar después de agitar, o etiquetas ilegibles.
3. La vacuna se administrará inmediatamente después de abrir el vial.
4. Debe disponerse de adrenalina para primeros auxilios en caso de reacciones anafilácticas graves. Los pacientes deben observarse durante al menos 30 minutos en el lugar después de la inyección.
5. Normalmente, los sujetos que tienen reacciones anormales como hiperpirexia y convulsiones después de la primera vacuna no deben vacunarse por segunda vez.
6. La congelación está estrictamente prohibida.

Reacciones adversas:

Se han realizado ensayos clínicos de fase I / II para esta vacuna en 1.000 adultos de 18 años y mayores. Un total de 182 sujetos recibieron 3 inyecciones de la dosis objetivo. La observación sistemática de seguimiento de la seguridad se realizó los días 0 a 7 después de la vacunación de cada dosis, y los efectos adversos se recopilaron a partir de informes activos de los sujetos y visitas de seguimiento regulares de los investigadores en los días 8-30. No se informaron eventos adversos graves relacionados con esta vacuna.

De acuerdo con las descripciones de frecuencia de reacciones adversas recomendadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuentes ($\geq 10\%$), comunes (frecuentes) ($\geq 1\%$ y $<10\%$), poco comunes (poco frecuentes) ($\geq 0,1\%$ y $<1\%$), raras ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy raras ($<0,01\%$), las reacciones adversas a esta vacuna se describen a continuación:

- Reacciones adversas sistémicas:

Frecuentes: fiebre, dolor de cabeza, infección de las vías respiratorias superiores, tos, diarrea y dolor muscular (lugar sin inyección).

Poco frecuentes: congestión nasal, molestias orofaríngeas, dolor de esófago, dolor en las articulaciones, mareos, prurito, emesis, náuseas, secreción nasal, dolor en las extremidades, malestar en el pecho, trastornos menstruales, distensión abdominal y dolor abdominal.

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Reacciones adversas locales:

Muy frecuentes: dolor, hinchazón, enrojecimiento y prurito.

Frecuentes: induración y erupción.

Además, experimentos previos con animales sobre otras vacunas contra el coronavirus han reportado síntomas agravados causados por la reinfección después de la vacunación. Tales fenómenos no han sido observados en el ensayo con primates completado y en los ensayos clínicos en humanos de fase I / II de esta vacuna, aún no se ha determinado si se puede descartar la posibilidad de tal problema de seguridad.

Ensayos clínicos

La inmunogenicidad de la vacuna se evaluó utilizando el conjunto por protocolo (PPS) en el ensayo clínico de fase II aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en adultos de 18 años y mayores. Los indicadores de inmunogenicidad fueron los cambios en el nivel de anticuerpos en los sujetos antes y después de la vacunación, incluidas las tasas de conversión positivas, geometric mean titers (GMT) y geometric mean fold increase (GMI) versus prevacunación de anticuerpos neutralizantes del virus vivo del SARS-CoV-2 y anticuerpos de unión a proteínas SARS-CoV-2 RBD. Entre ellos, la conversión positiva de los anticuerpos neutralizantes del virus vivo del SARS-CoV-2 se definieron como un caso de título de anticuerpos neutralizantes $\geq 1: 4$ después de la vacunación para los sujetos que inicialmente dieron negativo para dicho anticuerpo, o no menos de 4 veces el aumento de dicho anticuerpo en sujetos que inicialmente dieron positivo; la conversión positiva de los anticuerpos de unión a proteínas SARS-CoV-2 RBD se definieron como un título de anticuerpos de caso ≥ 11 después de la vacunación en sujetos inicialmente resultó negativa para el título de anticuerpos (< 11). Los anticuerpos neutralizantes del virus vivo del SARS-CoV-2 se detectaron mediante un ensayo de efecto microcitopatogénico; el pico de anticuerpos de unión a proteínas SARS-CoV-2 RBD fue detectado por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Los resultados específicos se muestran en la siguiente tabla:

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Table 1. Levels of Serum Antibodies in Adults Aged 18-59 Years Old after Vaccination (PPS)(Phase II Clinical Trials)

Vaccination schedule	Sample size	SARS-COV-2 neutralizing antibody		
Vaccination in Months 0, 1, 2	148	Positive conversion rate (95% Confidence Interval)	Geometric mean titer (GMT) (95% Confidence Interval)	Geometric mean fold increase vs pre-vaccination (95% Confidence Interval)
		96.62% (92.29%, 98.89)	102.50 (81.80, 128.50)	51.27 (40.89, 64.27)
		SARS-CoV-2 spike protein RBD antibody		
		Positive conversion rate *(95% Confidence Interval)	Geometric mean titer (GMT) (95% Confidence Interval)	Geometric mean fold increase vs pre-vaccination (95% Confidence Interval)
		99.31% (96.19%, 99.98%)	1782.26 (1440.15, 2205.65)	314.21 (253.15, 390.01)

*It is calculated based on a sample size of 144.

Table 2. Levels of Serum Antibodies in Adults Aged 60 Years Old and Above after Vaccination (PPS)(Phase I Clinical Trials)

Vaccination schedule	Sample size	SARS-COV-2 neutralizing antibody		
Vaccination in Months 0, 1, 2	19	Positive conversion rate (95% Confidence Interval)	Geometric mean titer (GMT) (95% Confidence Interval)	Geometric mean fold increase vs pre-vaccination (95% Confidence Interval)
		94.74% (73.97%, 99.87%)	55.00 (26.50, 114.10)	27.50 (13.30, 57.00)
		SARS-CoV-2 spike protein RBD antibody		
		Positive conversion rate (95% Confidence Interval)	Geometric mean titer (GMT) (95% Confidence Interval)	Geometric mean fold increase vs pre-vaccination (95% Confidence Interval)
		100.00% (82.35%, 100.00%)	897.48 (522.68, 1541.01)	163.18 (95.03, 280.18)

Interacciones: No refiere

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Personas susceptibles al SARS-CoV-2 de 18 años o más.

Se debe administrar un total de tres inyecciones a cada receptor en un intervalo de un mes (0, 1 y 2 mes), 1 dosis por inyección. Personas susceptibles al SARS-CoV-2 de 18 años o más.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01 allegado mediante radicado No. 20211214768
- Información para prescribir versión 01 allegada mediante radicado No. 20211214768
- Ficha técnica versión 01 allegada mediante radicado No. 20211214768
- Instructivo de uso versión 01 allegado mediante radicado No. 20211214768

CONCEPTO: La Sala reconoce que en el momento actual la humanidad atraviesa por la pandemia causada por el virus SARS-COV-2 causante del COVID-19, lo cual ha generado alta morbilidad y mortalidad en personas vulnerables, afectación del desarrollo social y económico del país. Así mismo, considera que se requieren medidas para controlar la pandemia, una de ellas, la aprobación acelerada y condicionada de medicamentos que en fases tempranas de investigación sugieren fuertemente un balance riesgo beneficio favorable, en este contexto se realizó la evaluación de la vacuna RECOMBINANTE CONTRA EL CORONAVIRUS (Célula CHO) (ZF2001) - ZIFIVAX.

La información aportada por el interesado incluye estudios preclínicos que no sugieren problemas de seguridad diferentes a los conocidos para vacunas que usan como adyuvante aluminio o los asociados con la naturaleza proteica del principio activo. El soporte es un estudio clínico fase III en curso que incluye 28.500 voluntarios, en el que se evidencia una eficacia del 81,76% para prevenir Covid-19 de cualquier severidad en los 7 días después de la vacunación completa con tres dosis; no se encontraron diferencias importantes en relación con eventos adversos con respecto al grupo que recibió como placebo el adyuvante aluminio. Las variantes más comúnmente identificadas fueron Delta (64 voluntarios con una eficacia de 77,54%) y Alfa (30 voluntarios con una eficacia de 92,93%).

Teniendo en cuenta la información aportada, el desarrollo de la pandemia y el Decreto 1787 del 19 de diciembre de 2020 “*por el cual se establecen las condiciones sanitarias para el trámite y otorgamiento de la Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia – ASUE*”, prorrogado mediante el Decreto 1781 de 2021, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la solicitud de ASUE para la vacuna RECOMBINANTE CONTRA EL CORONAVIRUS (Célula CHO) (ZF2001) - ZIFIVAX.

En razón de las limitaciones de la información científica disponible, la ASUE está condicionada a los nuevos conocimientos que surjan en relación con la seguridad y eficacia de la misma derivados de los estudios clínicos en curso, de los que se van a desarrollar y de la experiencia clínica que se va acumulando de su uso en “mundo real”.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Específicamente el interesado se compromete a presentar y/o actualizar la información relacionada con los siguientes aspectos:

- Presentar los resultados del estudio clínico en curso, el cual está proyectado finalizar en abril de 2022 según lo registrado en el sitio web clinicaltrials.gov.
- Dado que la información presentada de los resultados del estudio pivotal incluyó un reducido número de pacientes mayores de 60 años, el interesado se compromete a actualizar información desagregada de los resultados de eficacia y seguridad en este grupo etario.
- Dado que el estudio pivotal se desarrolló antes que la variante Ómicron fuera predominante, el interesado se compromete a allegar información sobre la eficacia de la vacuna en esta variante y las nuevas que surjan.
- En la medida que surjan más datos el interesado se compromete a presentar y/o actualizar información del efecto de la vacuna sobre los siguientes desenlaces:
 - Síntomas sistémicos posteriores a la vacunación que requieran hospitalización con especial énfasis en los que involucren síntomas respiratorios, neurológicos, hematológicos y hepáticos, discriminados después de la primera, segunda y tercera dosis.
 - Infección asintomática.
 - Duración de la protección.
 - Efectos adversos de baja frecuencia y/o que puedan aparecer a mediano y largo plazo.
 - Riesgo de exacerbación de enfermedad asociada a vacuna (VAED), incluido el riesgo de enfermedad respiratoria asociada a vacuna (VAERD).
- El interesado se compromete a actualizar la información sobre inmunogenicidad (anticuerpos neutralizantes e inmunidad celular).
- En la medida que surjan más datos el interesado se compromete a presentar información sobre eficacia y seguridad en:
 - Pacientes de alto riesgo tales como: pacientes con VIH/SIDA, Leucemia, Linfoma entre otros.
 - Pacientes previamente infectados con Covid-19.
 - Pacientes asintomáticos infectados en el momento de la vacunación.
 - Pacientes que presenten infección con nuevas variantes del virus.
- El interesado se compromete a actualizar y ajustar la ficha técnica, información para pacientes, instructivo de uso e información para prescribir, a la información aprobada en el acto administrativo que concede la ASUE, conforme al contexto y lineamientos establecidos por el sistema de salud de Colombia, los cuales deberán ser allegados de manera expedita.
- La Sala llama la atención sobre la importancia de realizar estudios en población colombiana, por lo cual insta a que el interesado desarrolle estudios de efectividad, seguridad y uso en “mundo real” en el contexto colombiano. El interesado se compromete a concertar con el INVIMA el desarrollo de planes para realizar estudios de farmacovigilancia activa.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Por tratarse de una vacuna en fase avanzada de investigación sobre la cual existen algunos vacíos de conocimiento, la sala recomienda que antes de vacunar se informe a las personas sobre las limitaciones de conocimiento en relación con potenciales beneficios y riesgos mediante un consentimiento informado suficientemente claro.

Farmacovigilancia:

El interesado se compromete a:

1. Ajustar el documento "Información para prescribir ficha técnica de la compañía" para incluir una sección de reporte de eventos adversos, con el siguiente texto: "Puede reportar cualquier Evento Adverso Grave posterior a la vacunación directamente al responsable del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública-(SIVIGILA) de su institución para que este lo reporte al Instituto Nacional de Salud (INS). Adicionalmente, reportar cualquier Evento Adverso leve posterior a la vacunación directamente al programa de farmacovigilancia de su institución, para que el mismo realice el reporte al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)." Además, se debe incluir información de contacto del responsable de farmacovigilancia para el reporte de estos eventos adversos a la compañía en esta misma sección.
2. Se debe presentar un informe periódico de seguridad (PSUR, PBRER) cada seis meses y un reporte agregado con una periodicidad mensual.
3. Allegar en idioma español los formularios de seguimiento propuestos para eventos adversos específicos.
4. Allegar en idioma español los protocolos de los estudios propuestos como farmacovigilancia adicional.

Aprobar el PGR versión 1.0 de la Vacuna ZIFIVAX. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

El interesado presentará informes cuya periodicidad se establecerá en el Acto administrativo e informes especiales a requerimiento de la autoridad sanitaria.

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar la siguiente información para la vacuna RECOMBINANTE CONTRA EL CORONAVIRUS (Célula CHO) (ZF2001) - ZIFIVAX.

Composición:

Cada dosis única de 0,5 ml contiene 25 µg de proteína NCP-RBD

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

La vacuna puede inducir una respuesta inmune frente al SARS-CoV-2.

Contraindicaciones:

1. Aquellos alérgicos a cualquier ingrediente conocido de la vacuna, incluidos los excipientes.

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Quienes padecen enfermedades agudas, enfermedades crónicas graves o enfermedades en la fase aguda y fiebre.
3. Mujeres embarazadas.
4. Aquellos con epilepsia incontrolada u otros trastornos neurológicos progresivos

Precauciones y advertencias:

1. La vacuna se administrará con precaución en personas con antecedentes familiares o personales de convulsiones, enfermedades crónicas, antecedentes de epilepsia y diátesis alérgica.
2. Agite bien antes de usar. No utilice la vacuna si el vial presenta anomalías como grietas, material extraño, grumos que no se pueden dispersar después de agitar, o etiquetas ilegibles.
3. La vacuna se administrará inmediatamente después de abrir el vial.
4. Debe disponerse de adrenalina para primeros auxilios en caso de reacciones anafilácticas graves. Los pacientes deben observarse durante al menos 30 minutos en el lugar después de la inyección.
5. Normalmente, los sujetos que tienen reacciones anormales como hiperpirexia y convulsiones después de la primera vacuna no deben vacunarse por segunda vez.
6. La congelación está estrictamente prohibida.

Reacciones adversas:

Se han realizado ensayos clínicos de fase I / II para esta vacuna en 1.000 adultos de 18 años y mayores. Un total de 182 sujetos recibieron 3 inyecciones de la dosis objetivo. La observación sistemática de seguimiento de la seguridad se realizó los días 0 a 7 después de la vacunación de cada dosis, y los efectos adversos se recopilaron a partir de informes activos de los sujetos y visitas de seguimiento regulares de los investigadores en los días 8-30. No se informaron eventos adversos graves relacionados con esta vacuna.

De acuerdo con las descripciones de frecuencia de reacciones adversas recomendadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuentes ($\geq 10\%$), comunes (frecuentes) ($\geq 1\%$ y $<10\%$), poco comunes (poco frecuentes) ($\geq 0,1\%$ y $<1\%$), raras ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy raras ($<0,01\%$), las reacciones adversas a esta vacuna se describen a continuación:

- **Reacciones adversas sistémicas:**

Frecuentes: fiebre, dolor de cabeza, infección de las vías respiratorias superiores, tos, diarrea y dolor muscular (lugar sin inyección).

Poco frecuentes: congestión nasal, molestias orofaríngeas, dolor de esófago, dolor en las articulaciones, mareos, prurito, emesis, náuseas, secreción nasal, dolor en las extremidades, malestar en el pecho, trastornos menstruales, distensión abdominal y dolor abdominal.

- **Reacciones adversas locales:**

Muy frecuentes: dolor, hinchazón, enrojecimiento y prurito.

Frecuentes: induración y erupción.

Además, experimentos previos con animales sobre otras vacunas contra el coronavirus han reportado síntomas agravados causados por la reinfección después

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la vacunación. Tales fenómenos no han sido observados en el ensayo con primates completado y en los ensayos clínicos en humanos de fase I / II de esta vacuna, aún no se ha determinado si se puede descartar la posibilidad de tal problema de seguridad.

Ensayos clínicos

La inmunogenicidad de la vacuna se evaluó utilizando el conjunto por protocolo (PPS) en el ensayo clínico de fase II aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en adultos de 18 años y mayores. Los indicadores de inmunogenicidad fueron los cambios en el nivel de anticuerpos en los sujetos antes y después de la vacunación, incluidas las tasas de conversión positivas, geometric mean titers (GMT) y geometric mean fold increase (GMI) versus prevacunación de anticuerpos neutralizantes del virus vivo del SARS-CoV-2 y anticuerpos de unión a proteínas SARS-CoV-2 RBD. Entre ellos, la conversión positiva de los anticuerpos neutralizantes del virus vivo del SARS-CoV-2 se definieron como un caso de título de anticuerpos neutralizantes $\geq 1:4$ después de la vacunación para los sujetos que inicialmente dieron negativo para dicho anticuerpo, o no menos de 4 veces el aumento de dicho anticuerpo en sujetos que inicialmente dieron positivo; la conversión positiva de los anticuerpos de unión a proteínas SARS-CoV-2 RBD se definieron como un título de anticuerpos de caso ≥ 11 después de la vacunación en sujetos inicialmente resultó negativa para el título de anticuerpos (<11). Los anticuerpos neutralizantes del virus vivo del SARS-CoV-2 se detectaron mediante un ensayo de efecto microcitopatogénico; el pico de anticuerpos de unión a proteínas SARS-CoV-2 RBD fue detectado por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Los resultados específicos se muestran en la siguiente tabla:

Table 1. Levels of Serum Antibodies in Adults Aged 18-59 Years Old after Vaccination (PPS)(Phase II Clinical Trials)

Vaccination schedule	Sample size	SARS-COV-2 neutralizing antibody		
		Positive conversion rate (95% Confidence Interval)	Geometric mean titer (GMT) (95% Confidence Interval)	Geometric mean fold increase vs pre-vaccination (95% Confidence Interval)
Vaccination in Months 0, 1, 2	148	96.62% (92.29%, 98.89)	102.50 (81.80, 128.50)	51.27 (40.89, 64.27)
		SARS-CoV-2 spike protein RBD antibody		
		Positive conversion rate *(95% Confidence Interval)	Geometric mean titer (GMT) (95% Confidence Interval)	Geometric mean fold increase vs pre-vaccination (95% Confidence Interval)
		99.31% (96.19%, 99.98%)	1782.26 (1440.15, 2205.65)	314.21 (253.15, 390.01)

*It is calculated based on a sample size of 144.



Table 2. Levels of Serum Antibodies in Adults Aged 60 Years Old and Above after Vaccination (PPS)(Phase I Clinical Trials)

Vaccination schedule	Sample size	SARS-COV-2 neutralizing antibody		
		Positive conversion rate (95% Confidence Interval)	Geometric mean titer (GMT) (95% Confidence Interval)	Geometric mean fold increase vs pre-vaccination (95% Confidence Interval)
Vaccination in Months 0, 1, 2	19	94.74% (73.97%, 99.87%)	55.00 (26.50, 114.10)	27.50 (13.30, 57.00)
		SARS-CoV-2 spike protein RBD antibody		
		Positive conversion rate (95% Confidence Interval)	Geometric mean titer (GMT) (95% Confidence Interval)	Geometric mean fold increase vs pre-vaccination (95% Confidence Interval)
		100.00% (82.35%, 100.00%)	897.48 (522.68, 1541.01)	163.18 (95.03, 280.18)

Interacciones: No refiere

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Personas susceptibles al SARS-CoV-2 de 18 años o más.

Se debe administrar un total de tres inyecciones a cada receptor en un intervalo de un mes (0, 1 y 2 mes), 1 dosis por inyección. Personas susceptibles al SARS-CoV-2 de 18 años o más.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

3.1.2.2. CASIRIVIMAB 1200MG + IMDEVIMAB 1200MG

Expediente : 20207573
Radicado : 20211150162 / 20211200897 / 20211232744 / 20211290800
Fecha : 21/12/2021
Interesado : PRODUCTOS ROCHE S.A.
Tipo de Trámite : ASUE

Composición:

Cada mL contiene 120 mg de Casirivimab y 120 mg de Imdevimab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB-Primera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Casirivimab e Imdevimab están indicados para el tratamiento de la COVID-19 confirmada en pacientes mayores de 12 años que no requieren oxígeno suplementario para manejo de la COVID-19 y que tienen un alto riesgo de progresar a COVID-19 severo.

Los factores de riesgo incluyen:

- Edad avanzada
- Obesidad
- Enfermedad cardiovascular, incluida la hipertensión
- Enfermedad pulmonar crónica, incluido el asma
- Diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2
- Enfermedad renal crónica, incluidos los que reciben diálisis
- Enfermedad hepática crónica
- Inmunosuprimidos, según la evaluación de los prescriptores. Los ejemplos incluyen: tratamiento del cáncer, trasplante de médula ósea o de órganos, inmunodeficiencias, VIH (si está mal controlado o evidencia de SIDA), anemia de células falciformes, talasemia y uso prolongado de medicamentos que debilitan el sistema inmunológico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a casirivimab o imdevimab o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad:

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Hipersensibilidad, incluidas las reacciones relacionadas con la infusión:

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad serias, incluida anafilaxia, con la administración de casirivimab e imdevimab. Si se presentan signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa o de anafilaxia, se debe suspender inmediatamente la administración e iniciar los medicamentos y/o los cuidados de apoyo apropiados.

Se han observado reacciones relacionadas con la infusión con la administración de casirivimab e imdevimab. Estas reacciones pueden llegar a ser serias o potencialmente fatales. Los signos y síntomas de las reacciones relacionadas con la infusión pueden incluir, entre otros, fiebre, dificultad para respirar, reducción de la saturación de oxígeno, escalofríos, náuseas, arritmia (como fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), dolor o malestar precordial, debilidad, alteración del estado mental, cefalea, broncoespasmo, hipotensión, hipertensión, angioedema, irritación de la garganta, erupción que incluye urticaria, prurito, mialgia, mareos, fatiga y diaforesis. En caso de ocurrir una reacción relacionada con la infusión, considere enlentecer o detener la infusión y administre los medicamentos y/o cuidados de apoyo apropiados.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En general, más de 13.000 sujetos han estado expuestos a casirivimab e imdevimab por vía intravenosa en ensayos clínicos que incluyeron tanto pacientes como voluntarios sanos.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El perfil de seguridad de casirivimab e imdevimab se basa en el análisis de los datos provenientes del estudio R10933-10987-COV-2067, un ensayo de fase 1/2 (n = 799) y fase 3 (n = 5531), aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en adultos ambulatorios (no hospitalizados) con síntomas de COVID-19 de leves a moderados a los que se les tomó una muestra para la primera determinación positiva de infección viral por SARS-CoV-2 dentro de los 3 días anteriores al inicio de la infusión.

Datos de la Fase 3

Los sujetos fueron tratados con una única infusión de 1.200 mg (600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab) (n = 827) o 2.400 mg (1.200 mg de casirivimab y 1.200 mg de imdevimab) (n = 1.849) u 8.000 mg (4.000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab) (n = 1.012) o placebo (n = 1.843). Solo se recopilaron los siguientes eventos adversos durante el estudio: reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad de severidad moderada o superior, todos los eventos adversos serios (SAEs, todas las siglas del documento en inglés) y cualquier evento adverso relacionado con el tratamiento que condujo a una visita médica hasta el día 29 del estudio.

Se notificaron eventos adversos serios en 9 sujetos (1.1%) en el grupo de casirivimab e imdevimab 1.200 mg, en 24 sujetos (1.3%) en el grupo de casirivimab e imdevimab 2.400 mg, en 17 sujetos (1.7%) en el grupo de casirivimab e imdevimab 8.000 mg y en 74 sujetos (4.0%) en el grupo de placebo. La mayoría de los SAEs se relacionaron con COVID-19 y sus complicaciones. Un total de 5 pacientes (0.3%) experimentaron eventos fatales en el grupo de placebo y 1 paciente (0.1%) en cada grupo de casirivimab e imdevimab. Ninguno de los eventos fatales se consideró relacionado con el tratamiento de estudio. No se recomienda casirivimab e imdevimab en la dosis de 8.000 mg (4.000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab).

Datos de las Fases 1/2

Los datos de seguridad adicionales de la fase 1/2 del ensayo clínico incluyó sujetos que fueron tratados con una única infusión de 2400 mg (1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab) (n = 258) u 8000 mg (4000 mg de casirivimab y 4000 mg de imdevimab) (n = 260) o placebo (n = 262). Solo se recopilaron los siguientes eventos adversos durante el estudio: reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad de severidad moderada o superior hasta el día 29, todos los eventos adversos serios (SAEs); y solo en la fase 1, todos los eventos adversos emergentes con el tratamiento de grado 3 y 4.

Se notificaron eventos adversos serios en 4 sujetos (1.6%) en el grupo de casirivimab e imdevimab 2.400 mg, en 2 sujetos (0.8%) en el grupo de casirivimab e imdevimab 8.000 mg y en 6 sujetos (2.3%) en el grupo de placebo. Ninguno de los SAEs se consideró relacionado con el fármaco del estudio. Los SAEs que se notificaron como eventos adversos de Grado 3 o 4 fueron neumonía, hiperglucemia, náuseas y vómitos (2400 mg de casirivimab e imdevimab), obstrucción intestinal y disnea (8000 mg de casirivimab e imdevimab) y COVID-19, neumonía e hipoxia (placebo). No se recomienda casirivimab e imdevimab en la dosis de 8.000 mg (4.000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab).

Resumen tabulado de reacciones adversas

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); (Frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Lista tabulada de reacciones adversas:

Clase de sistema orgánico	Frecuencia	Reacción adversa
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Poco frecuentes	Reacciones relacionadas con la infusión ¹

¹ Los síntomas notificados como IRRs se describen a continuación en "Hipersensibilidad, incluidas anafilaxia y reacciones relacionadas con la infusión". Las IRRs se agruparon entre las dosis de 1.200 mg, 2.400 mg y 8.000 mg.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad, incluidas anafilaxia y reacciones relacionadas con la infusión

Se reportó una reacción anafiláctica en el programa clínico. El evento comenzó dentro de la hora siguiente a la finalización de la infusión y requirió tratamiento que incluyó epinefrina. El evento se resolvió.

En la parte de la fase 3 del ensayo, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión de grado 2 o de mayor de severidad en 2 sujetos (0.2%) en el brazo de 1200 mg (600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab), en 1 sujeto (0.1%) en el brazo de 2.400 mg (1.200 mg de casirivimab y 1.200 mg de imdevimab) y en 3 sujetos (0.4%) en el brazo de 8.000 mg (4.000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab). Estos eventos de reacciones relacionadas con la infusión fueron de severidad moderada; e incluyeron náuseas, mareos, cefalea, hiperhidrosis, falta de respuesta a los estímulos, erupción cutánea y vómitos. Se notificó una reacción de hipersensibilidad (urticaria) en el grupo de placebo.

En la parte de la fase 1/2 del ensayo, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión, de grado 2 o de severidad superior, en 4 sujetos (1.5%) en el grupo de 8.000 mg (4.000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab). Estos eventos de reacciones relacionadas con la infusión fueron de severidad moderada; e incluyeron fiebre, escalofríos, urticaria, prurito, dolor abdominal y rubor. Se notificó una reacción relacionada con la infusión (náuseas) en el grupo de placebo y no se notificó ninguna en el grupo de 2.400 mg (1.200 mg de casirivimab y 1.200 mg de imdevimab).

En general, en las Fases 1/2 y 3, en tres sujetos que recibieron la dosis de 8.000 mg de casirivimab e imdevimab, y en un sujeto que recibió la dosis de 2.400 mg de casirivimab e imdevimab, las reacciones relacionadas con la infusión (urticaria, prurito, rubor, fiebre, dificultad para respirar, opresión en el pecho, náuseas, vómitos) provocaron la interrupción permanente de la infusión. Todos los eventos se resolvieron.

Notificación de reacciones adversas sospechadas

Es importante notificar las reacciones adversas sospechadas al medicamento después de la autorización del mismo. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier reacción adversa sospechada a Roche.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción. Casirivimab e imdevimab son anticuerpos monoclonales (mAb, por sus siglas en inglés), que no se excretan a nivel renal, ni se metabolizan por las enzimas del citocromo P450; por lo tanto, es poco probable que haya

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



interacciones con medicamentos concomitantes que se excretan por vía renal o que son sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Respuesta inmune

No se ha estudiado una interacción con las vacunas contra el COVID-19 y, por lo tanto, no se puede excluir.

Vía de administración: Casirivimab e imdevimab deben administrarse conjuntamente en una infusión intravenosa única.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con casirivimab e imdevimab debe iniciarse y controlarse por un proveedor de salud calificado. El tratamiento debe administrarse en condiciones en las que sea posible el manejo de una reacción a la infusión/reacción alérgica.

Casirivimab e imdevimab deben administrarse conjuntamente en una infusión intravenosa única.

Posología

La dosis recomendada de casirivimab e imdevimab es 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados conjuntamente como infusión intravenosa única (ver Tabla 9).

Poblaciones especiales

Alteración Renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Alteración Hepática

La farmacocinética de casirivimab e imdevimab no ha sido evaluada aún en pacientes con insuficiencia hepática. Se desconoce si es apropiado ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de casirivimab e imdevimab en niños menores de 12 años. No hay datos disponibles. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes pediátricos de 12 años o mayores.

Modo de Administración

Casirivimab e imdevimab se administran mediante infusión intravenosa. No se deben administrar por vía intramuscular (IM) o subcutánea (SC).

Para obtener instrucciones sobre la dilución de casirivimab e imdevimab, ver sección 5.6 de la información para prescribir e inserto.

Se debe administrar casirivimab e imdevimab a través de una infusión intravenosa utilizando una línea intravenosa que contenga un filtro estéril, en línea o adicional de 0,2 micras.

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La velocidad de infusión puede reducirse o interrumpirse si el paciente presenta algún signo de eventos asociados a la infusión u otros eventos adversos. Se debe monitorizar a los pacientes durante la infusión y durante al menos una hora después de completar la misma.

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. 2021012543 emitido mediante Acta No. 01 de 2021 SEMNNIMB-Décima parte numeral 3.1.2.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Pandemic SmPC – May 2021 allegado mediante radicado No. 20211232744
- Información para prescribir versión Pandemic SmPC – May 2021 allegado mediante radicado No. 20211232744

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de (2021) Décima parte, numeral 3.1.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que interesado no dio respuesta satisfactoria teniendo en cuenta que:

El interesado no presenta datos desagregados que demuestren eficacia de casirivimab + imdevimab sobre variables de relevancia clínica como necesidad de soporte ventilatorio, ingreso y estancia en UCI; en revisión de información disponible en literatura científica sobre el mismo estudio la Sala encuentra que se reporta una diferencia de 1.4 días en estancia hospitalaria sin que haya diferencia estadísticamente significativa en la proporción de ingreso a UCI, necesidad de soporte ventilatorio o muerte comparado con placebo. Adicionalmente, para el momento actual de la pandemia no hay datos de eficacia del medicamento dado que la mayoría de personas han sido vacunadas y/o han padecido la enfermedad y la variante viral predominante es la ómicron, que se asocia con un comportamiento clínico y epidemiológico diferente. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la solicitud de Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia – ASUE de la asociación de casirivimab + imdevimab en la indicación “...para el tratamiento de la COVID-19 confirmada en pacientes mayores de 12 años que no requieren oxígeno suplementario para manejo de la COVID-19 y que tienen un alto riesgo de progresar a COVID-19 severo”, en el momento actual de la pandemia en Colombia.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 VACUNA DE ASTRAZENECA COVID-19

Expediente : 20197525
Radicado : 20211235104
Fecha : 08/11/2021
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S.
Tipo de Trámite : ASUE

Composición:

Una dosis (0,5 ml) contiene Vacuna contra el COVID-19 (ChAdOx1-S* recombinante) 5 x 10¹⁰ partículas virales (vp)

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



*Vector de adenovirus de chimpancé, de replicación deficiente, recombinante, que codifica la glucoproteína de SARS-CoV-2 Spike (S). Se produce en células de riñón embrionario humano genéticamente modificadas (HEK) 293.

Indicaciones: (Aprobadas)

La Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 está indicada para la inmunización activa de individuos con edad 18 años para la prevención de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID 19).

Contraindicaciones: (Aprobadas)

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Aquellos pacientes que han experimentado trombosis venosa y/ o arterial mayor en combinación con trombocitopenia tras la vacunación con cualquier vacuna COVID- 19. Personas que han experimentado previamente episodios de síndrome de fuga capilar.

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:

- Modificación de Dosificación/Grupo Etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión Doc ID 004494759 Versión 8.0
- Información para prescribir Versión Versión 8-2021

Nueva dosificación

Posología

El ciclo de vacunación primario de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 consta de dos dosis separadas de 0,5 ml cada una. La segunda dosis se debe administrar entre 4 y 12 semanas después de la primera dosis.

Se recomienda que las personas que reciban una primera dosis de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 completen el ciclo de vacunación con la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19.

Se puede administrar una dosis de refuerzo (tercera dosis) de 0,5 ml a personas que previamente hayan recibido un ciclo de vacunación primaria de 2 dosis con la vacuna COVID 19 AstraZeneca. La tercera dosis debe administrarse al menos 6 meses después de completar el ciclo de vacunación primario.

Poblaciones especiales

Población de adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis en adultos mayores con edad \geq 65 años.

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 en niños y adolescentes (con edad <18 años). No hay datos disponibles.

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

Hipersensibilidad incluyendo anafilaxis

Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis y angioedema después de la administración de la vacuna de AstraZeneca COVID-19.

Siempre debe estar fácilmente disponible el tratamiento médico y supervisión apropiados en caso de que ocurra un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Una dosis adicional de la vacuna no debería administrarse a aquellos que han experimentado una reacción adversa de hipersensibilidad severa después de haber aplicado una dosis previa de la vacuna de AstraZeneca COVID-19.

Enfermedad coexistente

Al igual que con otras vacunas, la administración de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 se debe posponer en personas que sufran una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, tal como un resfriado, y/o fiebre baja no debe retrasar la vacunación.

Tromboembolismo y trombocitopenia

Se ha observado una combinación muy rara y grave de trombosis y trombocitopenia incluyendo trombosis con síndrome de trombocitopenia (TTS), en algunos casos acompañada de hemorragia, tras la vacunación con la vacuna COVID-19 AstraZeneca durante el uso posterior a la autorización. Esto incluye casos que presentan trombosis venosa, incluyendo casos inusuales tales como trombosis cerebral venosa, trombosis de vena esplénica, así como trombosis arterial, concomitante con trombocitopenia. La mayoría de los acontecimientos ocurrieron en los primeros 21 días después de la vacunación y algunos acontecimientos tuvieron un desenlace fatal. Las tasas de notificación después de la segunda dosis son más bajas que después de la primera dosis.

Aunque no se han identificado factores de riesgo específicos para el tromboembolismo en combinación con trombocitopenia, se han producido casos en pacientes con antecedentes de trombosis, así como en pacientes con trastornos autoinmunes, incluyendo trombocitopenia inmune. En estos pacientes deben considerarse los beneficios y riesgos de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo y trombocitopenia, así como coagulopatías. Se debe instruir a los individuos vacunados para que busquen atención médica inmediata si desarrollan síntomas tales como dolores de cabeza graves o persistentes, visión borrosa, confusión, convulsiones, dificultad para respirar, dolor torácico, hinchazón de las piernas, dolor de las piernas, dolor abdominal persistente o moratones inusuales en la piel o petequia pocos días después de la vacunación.

Los individuos diagnosticados con trombocitopenia en los 21 días siguientes a la vacunación con la vacuna COVID-19 AstraZeneca deben ser investigados activamente por si aparecen signos de trombosis. Asimismo, se debe evaluar la trombocitopenia en individuos que presenten trombosis en los 21 días siguientes a la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar las guías aplicables y, si se dispone de ellas, solicitar asesoramiento a especialistas (por ejemplo, hematólogos, especialistas en coagulación) para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Acta No. 01 de 2022 SEMNINIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado muy raramente casos de trombosis sin trombocitopenia venosa y sinusal después de la vacunación con la Vacuna COVID-19 AstraZeneca, aunque no se ha establecido una relación causal. Estos eventos pueden ser mortales y pueden requerir enfoques de tratamiento diferentes a los del TTS. Los profesionales sanitarios deben consultar las directrices aplicables.

Riesgo de sangrado con la administración intramuscular

Así como con otras inyecciones intramusculares, la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 se debe administrar con precaución a personas con trombocitopenia, cualquier trastorno de la coagulación, o a personas con que están recibiendo tratamiento de anticoagulación, debido a puede ocurrir sangrado o formación de hematomas después de una administración intramuscular en estos individuos.

Síndrome de fuga capilar

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar (SFC) con una frecuencia muy rara en los primeros días después de la vacunación con la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19. En algunos casos se observaron antecedentes de SFC. Se han notificado casos mortales. El SFC es un trastorno raro caracterizado por episodios agudos de edema que afectan principalmente a las extremidades, hipotensión, hemoconcentración e hipoalbuminemia. Los pacientes que presenten un episodio agudo de SFC tras la vacunación requieren un reconocimiento y tratamiento rápidos. Suele estar justificado un tratamiento de apoyo intensivo. No se debe vacunar con esta vacuna a personas con antecedentes conocidos de SFC.

Eventos neurológicos

Se han reportado muy pocos eventos raros de trastornos de desmielinización después de la administración de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19. No se ha establecido una relación causal.

Al igual que con otras vacunas, se deben tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales de la administración de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19.

Individuos inmunocomprometidos

Se desconoce si las personas con capacidad de respuesta inmunitaria alterada, incluyendo aquellas que están recibiendo terapia inmunosupresora, generarán la misma respuesta que las personas inmunocompetentes al régimen de vacunación.

Duración y nivel de protección

Todavía no se ha establecido la duración de la protección.

Del mismo modo que con cualquier vacuna, existe la posibilidad de que la administración de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 no proteja a todos los receptores de la misma.

Intercambiabilidad

No existen datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia para respaldar la intercambiabilidad de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 con otras vacunas contra el COVID-19.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas

Resumen general del perfil de seguridad

La seguridad general de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 se basa en un análisis provisional de datos combinados de cuatro ensayos clínicos (COV001, COV002, COV003, and COV005) realizados en el Reino Unido, Brasil, y Sudáfrica. En el momento del análisis, se habían aleatorizados 25.244 participantes con edad ≥ 18 años y habían recibido la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 o el control. De estos, 12.282 recibieron como mínimo una dosis de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19, con una duración mediana de seguimiento de 4.5 meses.

Las características demográficas fueron generalmente similares entre los participantes que recibieron la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 y los que recibieron el control. En general, entre los participantes que recibieron la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19, 89,8% tenían 18 a 64 años de edad y 10,2% tenían 65 años o más. La mayoría de los receptores eran de raza blanca (75,5%), 9,8% eran de raza negra, y el 3,7% eran asiáticos; 55,8% eran mujeres y 44,2% hombres.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron sensibilidad en el sitio de inyección ($>60\%$); dolor en el sitio de inyección, dolor de cabeza, fatiga ($>50\%$); mialgia, malestar ($>40\%$); pirexia, escalofríos ($>30\%$); y artralgia, náuseas ($>20\%$). La mayoría de las reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada y generalmente se solucionaron en el término de unos pocos días después de la vacunación. Al compararse con la primera dosis, las reacciones adversas reportadas después de la segunda dosis fueron más leves y se reportaron con menor frecuencia.

Después de la vacunación, los pacientes podrían experimentar múltiples reacciones adversas ocurriendo al mismo tiempo (por ejemplo, mialgia, artralgia, dolor de cabeza, escalofríos, pirexia y malestar general). Si un paciente reporta síntomas persistentes, deberían considerarse causas alternativas.

Las reacciones adversas fueron generalmente más leves y se reportaron con menor frecuencia en los adultos mayores (≥ 65 años de edad).

En el estudio COV001, la reactogenicidad observada en los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (tercera dosis) después de un ciclo de vacunación primaria de 2 dosis fue coherente con el perfil de reactogenicidad conocido de la vacuna COVID-19 AstraZeneca, y fue menor después de la tercera dosis en comparación con después de la primera dosis.

Se pueden usar productos medicinales analgésicos y/o antipiréticos (por ej., productos que contengan paracetamol) para proporcionar alivio sintomático de reacciones adversas posteriores a la vacunación.

Reacciones medicamentosas adversas

Las reacciones medicamentosas adversas (RMA) se clasifican según la Clase de Sistema Orgánico MedDRA (SOC). Dentro de cada SOC, los términos preferidos se organizan según la frecuencia decreciente y luego, según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$) y desconocido (no se puede calcular a partir de datos disponibles).

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 1 – Reacciones medicamentosas adversas^a

MedDRA SOC	Reacción adversa ^b	Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 (N= 10,317)	Control ^c (N= 10,141)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfoadenopatía	Poco frecuente (0,3%)	Poco frecuente (0,3%)
Trastornos del sistema nervioso central	Dolor de cabeza	Muy frecuente (52,6%)	Muy frecuente (39,0%)
	Vértigo	Poco frecuente (0,7%)	Poco frecuente (0,7%)
	Somnolencia	Poco frecuente (0,5%)	Poco frecuente (0,3%)
Trastornos vasculares	Síndrome de fuga capilar	Desconocido	Desconocido

MedDRA SOC	Reacción adversa ^b	Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 (N= 10,317)	Control ^c (N= 10,141)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuente (22,2%)	Muy frecuente (13,4%)
	Vómito	Frecuente (1,8%)	Poco frecuente (0,9%)
	Diarrea ^d	Frecuente (1,6%)	Frecuente (1,5%)
	Dolor abdominal ^d	Poco frecuente (0,6%)	Poco frecuente (0,4%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis ^d	Poco frecuente (0,4%)	Poco frecuente (0,2%)
	Prurito ^d	Poco frecuente (0,3%)	Poco frecuente (0,3%)
	Rash ^d	Poco frecuente (0,2%)	Poco frecuente (0,3%)
	Urticaria ^d	Poco frecuente (0,1%)	Poco frecuente (0,1%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor muscular (Mialgia)	Muy frecuente (43,9%)	Muy frecuente (22,3%)
	Dolor articular (Artralgia)	Muy frecuente (26,6%)	Muy frecuente (13,0%)
	Dolor en las extremidades ^d	Frecuente (1,3%)	Poco frecuente (0,8%)

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MedDRA SOC	Reacción adversa ^b	Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 (N= 10,317)	Control ^c (N= 10,141)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Local		
	Sensibilidad en el sitio de inyección	Muy frecuente (63,8%)	Muy frecuente (40,1%)
	Dolor en el sitio de inyección	Muy frecuente (54,3%)	Muy frecuente (37,5%)
	Calor en el sitio de inyección	Muy frecuente (17,9%)	Muy frecuente (15,2%)
	Rasquiña en el sitio de inyección (prurito en el sitio de inyección)	Muy frecuente (13,1%)	Frecuente (7,8%)
	Hinchazón en el sitio de la inyección	Frecuente (3,4%)	Frecuente (1,6%)
	Enrojecimiento en el sitio de inyección (eritema en el sitio de inyección)	Frecuente (3,1%)	Frecuente (1,4%)
	Sistémica		
	Fatiga	Muy frecuente (53,0%)	Muy frecuente (38,6%)
	Malestar general	Muy frecuente (44,4%)	Muy frecuente (21,0%)
	Estado febril* (Pirexia)	Muy frecuente (33,5%)	Muy frecuente (11,0%)
	Escalofríos	Muy frecuente (32,2%)	Frecuente (8,4%)
	Fiebre* (Pirexia)	Frecuente (7,6%)	Frecuente (1,5%)
	Enfermedad similar a la influenza	Frecuente (1,1%)	Poco Frecuente (0,7%)

* Las frecuencias de FMA se reportan a partir de la serie de análisis de seguridad donde los participantes recibieron la dosis recomendada (5×10^{10} vp) como su primera dosis.

^b Términos solicitados de reporte de evento donde los términos de MedDRA preferidos aplicables se muestran entre paréntesis.

^c El control fue la vacuna meningocócica o solución salina.

* Reacción adversa no solicitada

^d Definido como: Una sensación autorreportada (subjetiva) de tener fiebre; Fiebre, (objetiva) $\geq 38^{\circ}\text{C}/100.4^{\circ}\text{F}$.

Resumen de los datos de seguridad del estudio D8110C00001

Se estableció la seguridad adicional de la vacuna contra el COVID 19 de AstraZeneca en un estudio clínico de fase III realizado en los Estados Unidos, Perú y Chile. En el momento del análisis, 32.379 participantes ≥ 18 años de edad habían recibido al menos una dosis, incluyendo 21.587 en el grupo de vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 y 10.792 en el grupo placebo.

Las características demográficas fueron generalmente similares entre los participantes que recibieron la vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 y los que recibieron placebo. En general, entre los participantes que recibieron la vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19, el 77,6% tenía 18 a 64 años y el 22,4% tenía ≥ 65 años de edad. El 79% de los participantes era de raza blanca, el 8,3% era de raza negra, el 4,4% era de origen asiático, el 4,0% era de origen indio americano o nativo de Alaska, el 0,3% era nativo hawaiano o de otra isla del Pacífico, el 2,4% era de múltiples razas y el 1,7% no se informó o no se conocía; el 44,4% era de sexo femenino y el 55,6% de sexo masculino.

El perfil de seguridad observado en este estudio de Fase III fue consecuente con el análisis agrupado de datos del Reino Unido, Brasil y Sudáfrica (COV001, COV002, COV003, y COV005). Las reacciones adversas en este estudio de Fase III se observaron con frecuencias similares a las del análisis agrupado, exceptuando las siguientes: estado febril

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(pirexia) (0,7%), artralgia (1,1%), calor en el sitio de la inyección (<0,1%) y prurito en el sitio de la inyección (0,2%). Estas reacciones adversas fueron eventos adversos requeridos en los estudios de COV001, COV002, COV003, y COV005 mientras que el estudio D8110C00001 no los incluyó como síntomas requeridos para ser informados.

Resumen de datos post-autorización

Las siguientes reacciones adversas no se observaron durante los ensayos clínicos y han sido reportadas espontáneamente durante el uso a nivel mundial después de la autorización de la vacuna de AstraZeneca COVID-19.

Trastornos del sistema inmune: Reacción anafiláctica (Frecuencia: desconocida).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Angioedema (Frecuencia: desconocida).

Trastornos vasculares: Se ha observado una combinación muy rara y grave de trombosis y trombocitopenia incluyendo trombosis con síndrome de trombocitopenia (TTS), en algunos casos acompañada de hemorragia, se ha observado con una frecuencia inferior a 1/100.000. Esto incluye casos que presentan trombosis venosa, incluyendo casos inusuales tales como trombosis cerebral venosa, trombosis de vena esplénica, así como trombosis arterial, concomitante con trombocitopenia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia (frecuencia: muy raras). La mayoría de los acontecimientos comunicados se produjeron en personas de 18 a 59 años

CONCEPTO: Revisada la solicitud de modificación de Autorización Sanitaria de Uso de emergencia (ASUE) presentada por el interesado sobre la vacuna ASTRAZENECA COVID-19, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que la información de investigación preclínica, clínica y de uso en vida real de la vacunación con el esquema de dos dosis ha mostrado un claro beneficio en el manejo de la pandemia.

En cuanto a la dosis de refuerzo con la vacuna ASTRAZENECA COVID-19 los resultados preliminares de subestudio de la universidad de Oxford COV001 con 90 participantes de 18 a 55 años, de los cuales fueron evaluados 75 participantes que habían recibido las dos primeras dosis con un intervalo de 8 a 16 semanas seguidas de un refuerzo administrado entre 28 a 38 semanas después de la segunda dosis. Los títulos de anticuerpos IgG anti-spike después de la dosis de refuerzo fueron significativamente más altos que después de la segunda dosis (la mediana del título total de IgG fue de 1792 EUs [IQR 899-4634] a los 28 días de la segunda dosis frente a 3746 EUs [2047-6420] a los 28 días de la dosis de refuerzo); en el estudio los títulos de anticuerpos neutralizantes después de la tercera dosis fueron más altos que aquellos después de la segunda dosis contra las variantes alfa, beta y delta. La Sala encuentra que el estudio presenta limitaciones metodológicas que no permiten evidenciar efectos favorables en variables de relevancia clínica o epidemiológica; tampoco se evidencian nuevas señales de seguridad.

Adicionalmente, presenta resultados preliminares del ensayo en curso COV-BOOST que evalúa la tercera dosis (dosis de refuerzo) con la vacuna ASTRAZENECA COVID-19 en participantes de la población del Reino Unido que habían recibido al menos dos dosis de la vacuna ASTRAZENECA COVID-19 (AZD1222) o de la BNT162b2; datos preliminares del comité evaluador de este estudio (Declaración del JCVI) indican que la dosis de refuerzo es bien tolerada y provee considerable incremento de los títulos de anticuerpos, indicando además, que cuando no se puedan ofrecer vacunas de

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ARNm de refuerzo a aquellos que las hubieran recibido en esquema de vacunación inicial, por ejemplo, debido a una contraindicación, se puede considerar la vacunación con la vacuna ASTRAZENECA COVID-19.

Información clínica divulgada en literatura científica evidencia un descenso en los títulos de anticuerpos, que puede llegar a ser crítico a partir de los 6 meses, lo que podría significar una disminución en la eficacia de la vacuna; sin embargo, hay escasos datos sobre el cambio en la memoria inmunológica que se pueda correlacionar con modificaciones en la eficacia de la misma, lo que se manifiesta en la controversia actual en relación con la pertinencia de la administración de las dosis de refuerzo generalizada, lo cual adquiere mayor relevancia con el surgimiento de nuevas variantes virales predominantes.

Existe experiencia de amplio uso de vacuna de refuerzo que se ha implementado en países de alta vigilancia epidemiológica, con soporte en la literatura científica, que sugiere beneficios adicionales sin que hayan surgido nuevas alertas de seguridad. De acuerdo con lo anterior, la Sala considera que en el contexto actual de la pandemia es razonable la administración de una dosis de refuerzo con la vacuna ASTRAZENECA COVID-19, al menos 6 meses después de haber completado el esquema inicial de vacunación, lo que puede ser una medida útil en el marco de la aprobación del uso de emergencia.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la modificación de dosificación / grupo etario de la ASUE solicitada por el interesado para administrar una dosis de refuerzo, pero señala que el esfuerzo por ampliar la cobertura de vacunación con esquema completo inicial es primordial; asimismo, la Sala recomienda que las dosis refuerzo deberían priorizarse a poblaciones de alto riesgo.

Nueva dosificación

Posología

El ciclo de vacunación primario de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 consta de dos dosis separadas de 0,5 ml cada una. La segunda dosis se debe administrar entre 4 y 12 semanas después de la primera dosis.

Se recomienda que las personas que reciban una primera dosis de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 completen el ciclo de vacunación con la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19.

Se puede administrar una dosis de refuerzo (tercera dosis) de 0,5 ml a personas que previamente hayan recibido un ciclo de vacunación primaria de 2 dosis con la vacuna COVID 19 AstraZeneca. La tercera dosis debe administrarse al menos 6 meses después de completar el ciclo de vacunación primario.

Poblaciones especiales

Población de adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis en adultos mayores con edad \geq 65 años.

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 en niños y adolescentes (con edad $<$ 18 años). No hay datos disponibles.

Asimismo, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de precauciones y advertencias, reacciones adversas

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

Hipersensibilidad incluyendo anafilaxis

Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis y angioedema después de la administración de la vacuna de AstraZeneca COVID-19.

Siempre debe estar fácilmente disponible el tratamiento médico y supervisión apropiados en caso de que ocurra un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Una dosis adicional de la vacuna no debería administrarse a aquellos que han experimentado una reacción adversa de hipersensibilidad severa después de haber aplicado una dosis previa de la vacuna de AstraZeneca COVID-19.

Enfermedad coexistente

Al igual que con otras vacunas, la administración de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 se debe posponer en personas que sufran una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, tal como un resfriado, y/o fiebre baja no debe retrasar la vacunación.

Tromboembolismo y trombocitopenia

Se ha observado una combinación muy rara y grave de trombosis y trombocitopenia incluyendo trombosis con síndrome de trombocitopenia (TTS), en algunos casos acompañada de hemorragia, tras la vacunación con la vacuna COVID-19 AstraZeneca durante el uso posterior a la autorización. Esto incluye casos que presentan trombosis venosa, incluyendo casos inusuales tales como trombosis cerebral venosa, trombosis de vena esplénica, así como trombosis arterial, concomitante con trombocitopenia. La mayoría de los acontecimientos ocurrieron en los primeros 21 días después de la vacunación y algunos acontecimientos tuvieron un desenlace fatal. Las tasas de notificación después de la segunda dosis son más bajas que después de la primera dosis.

Aunque no se han identificado factores de riesgo específicos para el tromboembolismo en combinación con trombocitopenia, se han producido casos en pacientes con antecedentes de trombosis, así como en pacientes con trastornos autoinmunes, incluyendo trombocitopenia inmune. En estos pacientes deben considerarse los beneficios y riesgos de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo y trombocitopenia, así como coagulopatías. Se debe instruir a los individuos vacunados para que busquen atención médica inmediata si desarrollan síntomas tales como dolores de cabeza graves o persistentes, visión borrosa, confusión, convulsiones, dificultad para respirar, dolor torácico, hinchazón de las piernas, dolor de las piernas, dolor abdominal persistente o moratones inusuales en la piel o petequia pocos días después de la vacunación.

Los individuos diagnosticados con trombocitopenia en los 21 días siguientes a la vacunación con la vacuna COVID-19 AstraZeneca deben ser investigados activamente por si aparecen signos de trombosis. Asimismo, se debe evaluar la trombocitopenia en individuos que presenten trombosis en los 21 días siguientes a la vacunación.

Acta No. 01 de 2022 SEMNINIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los profesionales sanitarios deben consultar las guías aplicables y, si se dispone de ellas, solicitar asesoramiento a especialistas (por ejemplo, hematólogos, especialistas en coagulación) para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Se han reportado muy raramente casos de trombosis sin trombocitopenia venosa y sinusal después de la vacunación con la Vacuna COVID-19 AstraZeneca, aunque no se ha establecido una relación causal. Estos eventos pueden ser mortales y pueden requerir enfoques de tratamiento diferentes a los del TTS. Los profesionales sanitarios deben consultar las directrices aplicables.

Riesgo de sangrado con la administración intramuscular

Así como con otras inyecciones intramusculares, la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 se debe administrar con precaución a personas con trombocitopenia, cualquier trastorno de la coagulación, o a personas con que están recibiendo tratamiento de anticoagulación, debido a puede ocurrir sangrado o formación de hematomas después de una administración intramuscular en estos individuos.

Síndrome de fuga capilar

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar (SFC) con una frecuencia muy rara en los primeros días después de la vacunación con la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19. En algunos casos se observaron antecedentes de SFC. Se han notificado casos mortales. El SFC es un trastorno raro caracterizado por episodios agudos de edema que afectan principalmente a las extremidades, hipotensión, hemoconcentración e hipoalbuminemia. Los pacientes que presenten un episodio agudo de SFC tras la vacunación requieren un reconocimiento y tratamiento rápidos. Suele estar justificado un tratamiento de apoyo intensivo. No se debe vacunar con esta vacuna a personas con antecedentes conocidos de SFC.

Eventos neurológicos

Se han reportado muy pocos eventos raros de trastornos de desmielinización después de la administración de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19. No se ha establecido una relación causal.

Al igual que con otras vacunas, se deben tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales de la administración de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19.

Individuos inmunocomprometidos

Se desconoce si las personas con capacidad de respuesta inmunitaria alterada, incluyendo aquellas que están recibiendo terapia inmunosupresora, generarán la misma respuesta que las personas inmunocompetentes al régimen de vacunación.

Duración y nivel de protección

Todavía no se ha establecido la duración de la protección.

Del mismo modo que con cualquier vacuna, existe la posibilidad de que la administración de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 no proteja a todos los receptores de la misma.

Intercambiabilidad

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existen datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia para respaldar la intercambiabilidad de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 con otras vacunas contra el COVID-19.

Nuevas reacciones adversas

Resumen general del perfil de seguridad

La seguridad general de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 se basa en un análisis provisional de datos combinados de cuatro ensayos clínicos (COV001, COV002, COV003, and COV005) realizados en el Reino Unido, Brasil, y Sudáfrica. En el momento del análisis, se habían aleatorizados 25.244 participantes con edad ≥ 18 años y habían recibido la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 o el control. De estos, 12.282 recibieron como mínimo una dosis de la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19, con una duración mediana de seguimiento de 4.5 meses.

Las características demográficas fueron generalmente similares entre los participantes que recibieron la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 y los que recibieron el control. En general, entre los participantes que recibieron la Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19, 89,8% tenían 18 a 64 años de edad y 10,2% tenían 65 años o más. La mayoría de los receptores eran de raza blanca (75,5%), 9,8% eran de raza negra, y el 3,7% eran asiáticos; 55,8% eran mujeres y 44,2% hombres.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron sensibilidad en el sitio de inyección (>60%); dolor en el sitio de inyección, dolor de cabeza, fatiga (>50%); mialgia, malestar (>40%); pirexia, escalofríos (>30%); y artralgia, náuseas (>20%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada y generalmente se solucionaron en el término de unos pocos días después de la vacunación. Al compararse con la primera dosis, las reacciones adversas reportadas después de la segunda dosis fueron más leves y se reportaron con menor frecuencia.

Después de la vacunación, los pacientes podrían experimentar múltiples reacciones adversas ocurriendo al mismo tiempo (por ejemplo, mialgia, artralgia, dolor de cabeza, escalofríos, pirexia y malestar general). Si un paciente reporta síntomas persistentes, deberían considerarse causas alternativas.

Las reacciones adversas fueron generalmente más leves y se reportaron con menor frecuencia en los adultos mayores (≥ 65 años de edad).

En el estudio COV001, la reactogenicidad observada en los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (tercera dosis) después de un ciclo de vacunación primaria de 2 dosis fue coherente con el perfil de reactogenicidad conocido de la vacuna COVID-19 AstraZeneca, y fue menor después de la tercera dosis en comparación con después de la primera dosis.

Se pueden usar productos medicinales analgésicos y/o antipiréticos (por ej., productos que contengan paracetamol) para proporcionar alivio sintomático de reacciones adversas posteriores a la vacunación.

Reacciones medicamentosas adversas

Las reacciones medicamentosas adversas (RMA) se clasifican según la Clase de Sistema Orgánico MedDRA (SOC). Dentro de cada SOC, los términos preferidos se organizan según la frecuencia decreciente y luego, según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuente ($\geq 1/1.000$ a

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<1/100); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$) y desconocido (no se puede calcular a partir de datos disponibles).

Tabla 1 – Reacciones medicamentosas adversas^a

MedDRA SOC	Reacción adversa ^b	Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 (N= 10,317)	Control ^c (N= 10,141)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfoadenopatía	Poco frecuente (0,3%)	Poco frecuente (0,3%)
Trastornos del sistema nervioso central	Dolor de cabeza	Muy frecuente (52,6%)	Muy frecuente (39,0%)
	Vértigo	Poco frecuente (0,7%)	Poco frecuente (0,7%)
	Somnolencia	Poco frecuente (0,5%)	Poco frecuente (0,3%)
Trastornos vasculares	Síndrome de fuga capilar	Desconocido	Desconocido

MedDRA SOC	Reacción adversa ^b	Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 (N= 10,317)	Control ^c (N= 10,141)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuente (22,2%)	Muy frecuente (13,4%)
	Vómito	Frecuente (1,8%)	Poco frecuente (0,9%)
	Diarrea ^d	Frecuente (1,6%)	Frecuente (1,5%)
	Dolor abdominal ^d	Poco frecuente (0,6%)	Poco frecuente (0,4%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis ^d	Poco frecuente (0,4%)	Poco frecuente (0,2%)
	Prurito ^d	Poco frecuente (0,3%)	Poco frecuente (0,3%)
	Rash ^d	Poco frecuente (0,2%)	Poco frecuente (0,3%)
	Urticaria ^d	Poco frecuente (0,1%)	Poco frecuente (0,1%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor muscular (Mialgia)	Muy frecuente (43,9%)	Muy frecuente (22,3%)
	Dolor articular (Artralgia)	Muy frecuente (26,6%)	Muy frecuente (13,0%)
	Dolor en las extremidades ^d	Frecuente (1,3%)	Poco frecuente (0,8%)

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MedDRA SOC	Reacción adversa ^b	Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 (N= 10,317)	Control ^c (N= 10,141)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Local		
	Sensibilidad en el sitio de inyección	Muy frecuente (63,8%)	Muy frecuente (40,1%)
	Dolor en el sitio de inyección	Muy frecuente (54,3%)	Muy frecuente (37,5%)
	Calor en el sitio de inyección	Muy frecuente (17,9%)	Muy frecuente (15,2%)
	Rasquiña en el sitio de inyección (prurito en el sitio de inyección)	Muy frecuente (13,1%)	Frecuente (7,8%)
	Hinchazón en el sitio de la inyección	Frecuente (3,4%)	Frecuente (1,6%)
	Enrojecimiento en el sitio de inyección (eritema en el sitio de inyección)	Frecuente (3,1%)	Frecuente (1,4%)
	Sistémica		
	Fatiga	Muy frecuente (53,0%)	Muy frecuente (38,6%)
	Malestar general	Muy frecuente (44,4%)	Muy frecuente (21,0%)
	Estado febril* (Pirexia)	Muy frecuente (33,5%)	Muy frecuente (11,0%)
	Escalofríos	Muy frecuente (32,2%)	Frecuente (8,4%)
	Fiebre* (Pirexia)	Frecuente (7,6%)	Frecuente (1,5%)
	Enfermedad similar a la influenza	Frecuente (1,1%)	Poco Frecuente (0,7%)

* Las frecuencias de FMA se reportan a partir de la serie de análisis de seguridad donde los participantes recibieron la dosis recomendada (5×10^{10} vp) como su primera dosis.

^b Términos solicitados de reporte de evento donde los términos de MedDRA preferidos aplicables se muestran entre paréntesis.

^c El control fue la vacuna meningocócica o solución salina.

* Reacción adversa no solicitada

^d Definido como: Una sensación autorreportada (subjetiva) de tener fiebre; Fiebre, (objetiva) $\geq 38^{\circ}\text{C}/100.4^{\circ}\text{F}$.

Resumen de los datos de seguridad del estudio D8110C00001

Se estableció la seguridad adicional de la vacuna contra el COVID 19 de AstraZeneca en un estudio clínico de fase III realizado en los Estados Unidos, Perú y Chile. En el momento del análisis, 32.379 participantes ≥ 18 años de edad habían recibido al menos una dosis, incluyendo 21.587 en el grupo de vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 y 10.792 en el grupo placebo.

Las características demográficas fueron generalmente similares entre los participantes que recibieron la vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 y los que recibieron placebo. En general, entre los participantes que recibieron la vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19, el 77,6% tenía 18 a 64 años y el 22,4% tenía ≥ 65 años de edad. El 79% de los participantes era de raza blanca, el 8,3% era de raza negra, el 4,4% era de origen asiático, el 4,0% era de origen indio americano o nativo de Alaska, el 0,3% era nativo hawaiano o de otra isla del Pacífico, el 2,4% era de múltiples razas y el 1,7% no se informó o no se conocía; el 44,4% era de sexo femenino y el 55,6% de sexo masculino.

El perfil de seguridad observado en este estudio de Fase III fue consecuente con el análisis agrupado de datos del Reino Unido, Brasil y Sudáfrica (COV001, COV002, COV003, y COV005). Las reacciones adversas en este estudio de Fase III se observaron con frecuencias similares a las del análisis agrupado, exceptuando las

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siguientes: estado febril (pirexia) (0,7%), artralgia (1,1%), calor en el sitio de la inyección (<0,1%) y prurito en el sitio de la inyección (0,2%). Estas reacciones adversas fueron eventos adversos requeridos en los estudios de COV001, COV002, COV003, y COV005 mientras que el estudio D8110C00001 no los incluyó como síntomas requeridos para ser informados.

Resumen de datos post-autorización

Las siguientes reacciones adversas no se observaron durante los ensayos clínicos y han sido reportadas espontáneamente durante el uso a nivel mundial después de la autorización de la vacuna de AstraZeneca COVID-19.

Trastornos del sistema inmune: Reacción anafiláctica (Frecuencia: desconocida).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Angioedema (Frecuencia: desconocida).

Trastornos vasculares: Se ha observado una combinación muy rara y grave de trombosis y trombocitopenia incluyendo trombosis con síndrome de trombocitopenia (TTS),, en algunos casos acompañada de hemorragia, , se ha observado con una frecuencia inferior a 1/100.000. Esto incluye casos que presentan trombosis venosa, incluyendo casos inusuales tales como trombosis cerebral venosa, trombosis de vena esplénica, así como trombosis arterial, concomitante con trombocitopenia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia (frecuencia: muy raras). La mayoría de los acontecimientos comunicados se produjeron en personas de 18 a 59 años

La Sala recomienda aprobar inserto versión Doc ID 004494759 Versión 8.0 y la información para prescribir Versión Versión 8-2021

Finalmente, la Sala recuerda al interesado su compromiso de actualizar la información que surja sobre eficacia y seguridad de la vacuna en vida real que aplica también para la administración de la dosis de refuerzo, e insiste en la importancia de desarrollar estudios de postcomercialización en Colombia que contribuyan al conocimiento sobre la vacuna ASTRAZENECA COVID-19 en el uso masivo, estudios que deben ir más allá del reporte espontáneo de eventos adversos, asunto que es de importancia tanto en la población en general y en quienes reciban la dosis de refuerzo.

Nota: En la sesión extraordinaria del día 13 de enero el presidente de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos fue el Dr. Guillermo José Pérez Blanco y el día 14 de enero la presidente encargada fue la Dra. Sindy Paola Pulgarín Madrigal

Siendo las 4:00 pm del día 14 de enero 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMNNIMB

SINDY PAOLA PULGARÍN MADRIGAL
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos (E).
Presidente (E). SEMNNIMB

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB-Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018