República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-5754-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 5 de Agosto de 2020

Referencia: EX-2019-51022278- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-51022278- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATOIRES CTRS (CELL THERAPIES RESEARCH & SERVICES) representado en la Argentina por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la corrección de un error material que se habría deslizado en Disposición DI-2019-4123-APN-ANMAT#MSYDS, por la cual se autoriza la Especialidad Medicinal denominada ORPHACOL / ÁCIDO CÓLICO, forma farmacéutica y concentración: Cápsulas Duras - ÁCIDO CÓLICO 50 mg bajo el Certificado Nº 58.967.

Que los errores detectados recaen en la descripción de la razón social, en la omisión del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) y en la incorrecta descripción del origen del producto.

Que dichos errores se consideran subsanables, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto Nº 1759/72 (T.O. 2017).

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifícase el error material detectado en la Disposición de la DI-2019-4123-APN-ANMAT#MSYDS, donde dice: “TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.”, debe decir: “TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. en representación de LABORATOIRES CTRS (CELL THERAPIES RESEARCH & SERVICES)” y donde dice: “SINTÉTICO”, debe decir: “SEMISINTÉTICO”..

ARTÍCULO 2º.- Rectifícase el error material detectado en el Artículo 2º de la DI-2019-4123-APN-ANMAT#MSYDS, donde dice: “ y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR), según consta en el GEDO N° IF-2019-09279118-APN-DERM #ANMAT”; debe decir: “y el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) según consta en el Gedo IF-2019-66691594-APN-DERM #ANMAT”.

ARTÍCULO 3°. – Practíquese la atestación correspondiente en el certificado Nº 58.967 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición. Cumplido, archívese.

EX-2019-51022278- -APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.08.05 18:23:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.05 18:23:12 -03:00

PLAN DE MONITOREO EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE *ORPHACOL®* (PMEES)

INTRODUCCIÓN

INDICACIONES

ORPHACOL® está indicado para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una Deficiencia de 3β-hidroxi-Δ^5-C_{27}-esteroide oxidorreductasa o una Deficiencia de Δ^4-3-oxoesteroide-5β-reductasa en lactantes, niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años y adultos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El ácido cólico es el ácido biliar primario que predomina en el ser humano. En pacientes con Deficiencia congénita de 3β-hidroxi-Δ^5-C_{27}-esteroide oxidorreductasa (3β-HSD) o Deficiencia de Δ^4-3-oxoesteroide-5β-reductasa (Δ^4-3-oxoR), la biosíntesis de ácidos biliares primarios se encuentra reducida o es nula. Se trata de dos enfermedades congénitas extremadamente raras, con una prevalencia en Europa de entre 3 y 5 pacientes para la Deficiencia de 3β-HSD por cada 10 millones de habitantes, y una prevalencia estimada diez veces menor para la Deficiencia de Δ^4-3-oxoR. En ausencia de tratamiento, los metabolitos colestáticos y hepatotóxicos no fisiológicos derivados de los ácidos biliares predominan en el hígado, el suero y la orina. El objetivo del tratamiento con Ácido Cólico es recuperar la secreción biliar y la eliminación de metabolitos tóxicos en la bilis; inhibir la producción de metabolitos tóxicos de los ácidos biliares por retroalimentación negativa sobre la colesterol 7α-hidroxilasa, que es la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de los ácidos biliares; y mejorar el estado nutricional del paciente al corregir la mala absorción de grasas y vitaminas liposolubles en el intestino.

Se han publicado estudios clínicos realizados en pequeñas cohortes de pacientes, así como informes de casos aislados. Las cifras absolutas de pacientes son pequeñas debido a la rareza de estas enfermedades, lo que ha hecho imposible que se puedan realizar estudios clínicos controlados. En total, se han publicado los resultados del tratamiento con Ácido Cólico en unos 60 pacientes con Deficiencia de 3β-HSD. Se dispone de datos detallados a largo plazo sobre el Ácido Cólico administrado en monoterapia a 14 pacientes que se mantuvieron bajo observación durante 12,9 años. Se han publicado también los resultados del tratamiento con Ácido Cólico en siete pacientes con Deficiencia de Δ^4-3-oxoR durante hasta 14 años. Se

dispone, asimismo, de datos detallados a mediano y largo plazo sobre cinco de esos pacientes, uno de los cuales ha recibido tratamiento con Ácido Cólico en monoterapia. Se ha demostrado que el tratamiento oral con Ácido Cólico pospone o evita la necesidad de trasplante hepático; normaliza los valores analíticos; mejora las lesiones histológicas del hígado, y mejora significativamente todos los síntomas del paciente. El análisis de orina con espectrometría de masas durante el tratamiento con Ácido Cólico muestra la presencia de ácido cólico y una marcada reducción, o incluso la total eliminación, de metabolitos tóxicos de los ácidos biliares. Esos resultados reflejan la recuperación de un control eficaz basado en la retroalimentación de la síntesis de ácidos biliares y un equilibrio metabólico. Además, la concentración en sangre de ácido cólico fue normal y las vitaminas liposolubles volvieron a sus valores normales.

Población pediátrica

Los estudios clínicos publicados se refieren a una población de pacientes con Deficiencia congénita de 3β-HSDo Δ^4-3-oxoR formada, principalmente, por lactantes a partir de un mes de edad, en niños y adolescentes. No obstante, las cifras absolutas de casos son pequeñas.

DESCRIPCIÓN DEL PLAN

De acuerdo con la disposición de drogas huérfanas en Argentina, TUTEUR deberá implementar una base de datos de todos los pacientes (lactantes, niños y adolescentes, desde 1 mes hasta 18 años, y adultos) que reciban ***ORPHACOL®*** para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una Deficiencia de 3β-HSDo una Deficiencia de Δ^4-3-oxoR.

OBJETIVOS

El objetivo de este programa de vigilancia es analizar los datos que se vayan acumulando sobre la eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una Deficiencia de 3β-HSDo una Deficiencia de Δ^4-3-oxoR en lactantes, niños, adolescentes y adultos.

Los informes sobre el progreso en la inclusión de pacientes al tratamiento serán analizados y remitidos a ANMAT, y constituirán la base de las reevaluaciones anuales del perfil riesgo beneficio de ***ORPHACOL®***.

Se incluirán en la base de datos aquellos pacientes que otorguen su Consentimiento Informado, que tengan el diagnóstico para recibir el tratamiento con ***ORPHACOL®*** según el prospecto local y no presenten contraindicaciones para el uso del producto.

ORPHACOL® está indicado para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una deficiencia de 3β-HSD, o una deficiencia de Δ^4-3-oxoR en lactantes, niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años y adultos. Las anomalías congénitas de la síntesis de ácidos biliares son enfermedades autosómicas recesivas hereditarias raras.
El análisis de los ácidos biliares urinarios mediante espectrometría de masas permite identificar dos tipos principales de defectos en la síntesis de los ácidos biliares primarios producidos por la deficiencia de 3β-HSD (enzima microsomal) y de Δ^4-3-oxoR (enzima citosólica). Estas dos enzimas están implicadas de forma muy temprana en la síntesis de ácidos biliares ya que modifican el núcleo esteroide del colesterol. Consecuencias de estas anomalías enzimáticas son: ausencia de síntesis de ácidos biliares primarios y acumulación de metabolitos de los ácidos biliares anómalos, que son tóxicos para el hígado. Como resultado, se produce colestasis seguida de insuficiencia hepática progresiva irreversible en ausencia de tratamiento.

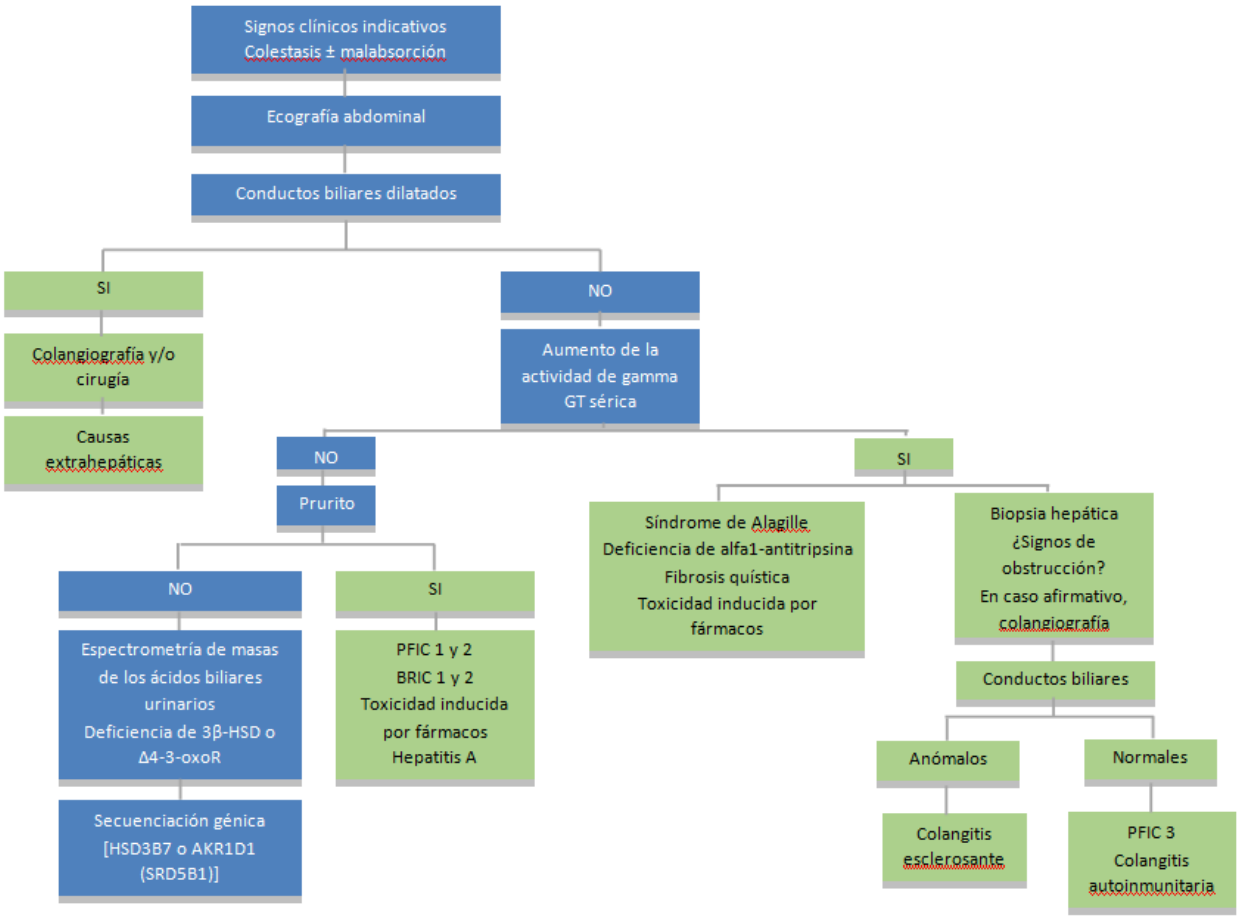
Las deficiencias de 3β-HSD y Δ^4-3-oxoR están relacionadas con una mutación de los genes *HSD3B7* (cromosoma 16) y *AKR1D1* (*SRD5B1*) (cromosoma 7), respectivamente. Estas enfermedades se han descripto fundamentalmente en niños, aunque también se han diagnosticado en adultos mayores de 18 años.

El tratamiento debe que ser iniciado y vigilado por un hepatólogo con experiencia, o un hepatólogo pediátrico si el paciente es un niño.

El análisis de los ácidos biliares urinarios y séricos se realiza mediante cromatografía de gases combinado con espectrometría de masas.

Diagrama de flujo del diagnóstico*

*Excepto en el período neonatal, durante el cual la atresia biliar es la principal causa de colestasis (diagrama extraído del material educativo para ***ORPHACOL®***)



Durante el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis, se deben vigilar estrechamente los valores de ácidos biliares en suero u orina La determinación se debe realizar por medio de cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) o una tecnología equivalente combinada con espectrometría de masas.

Es preciso también determinar las concentraciones de metabolitos anormales de ácidos biliares sintetizados en pacientes con deficiencia de 3β-HSD (ácidos 3β, 7α-dihidroxi- y 3β, 7α, 12α-trihidroxi5-colenoicos) o deficiencia de Δ^4-3-oxoR (ácidos 3-oxo-7α-hidroxi- y 3-oxo-7α, l2α-dihidroxi4-colenoicos).

En todas las investigaciones se debe considerar la necesidad de ajustar la dosis. Se debe administrar la dosis más pequeña de ácido cólico que reduzca eficazmente los metabolitos de ácidos biliares hasta lo más cerca posible de cero.

Los pacientes que hayan recibido tratamiento previo con otros ácidos biliares u otros preparados de ácido cólico deben controlarse de igual manera durante el inicio del tratamiento con ***ORPHACOL®***. La dosis debe ajustarse en consecuencia, como se describe arriba.

Se deben vigilar también los parámetros hepáticos, preferiblemente con una frecuencia mayor que los valores de ácidos biliares en suero u orina. La elevación simultánea de la gamma glutamiltransferasa sérica (GGT), la alanina aminotransferasa (ALT) y/o los ácidos biliares séricos por encima de los valores normales puede indicar una sobredosis.

Se han observado elevaciones transitorias de las transaminasas al comienzo del tratamiento con Ácido Cólico, que no indican la necesidad de reducir la dosis si la GGT no está elevada, y si las cifras séricas de ácidos biliares están disminuyendo o se encuentran dentro del intervalo de normalidad.

Después del período inicial, se deben determinar como mínimo una vez al año la concentración de ácidos biliares en suero y orina (con GC-MS), los parámetros hepáticos, y ajustar la dosis en consecuencia.

Se deben realizar evaluaciones adicionales o más frecuentes para vigilar el tratamiento durante períodos de rápido crecimiento, enfermedad concomitante o embarazo.

Hay consenso en la literatura de que el Ácido Cólico es el tratamiento de elección para la deficiencia de 3β-HSD. Su uso clínico ha sido documentado desde al menos la mitad de los años noventa y, por lo tanto, puede considerarse bien establecido. La administración oral de Ácido Cólico inhibe la producción de metabolitos de ácidos biliares colestáticos y hepatotóxicos mediante la regulación negativa del colesterol 7α-hidroxilasa, la enzima limitante en la síntesis de ácidos biliares. Los metabolitos se eliminan debido al efecto colerético del Ácido Cólico y desaparecen rápidamente de la orina de los pacientes. Como resultado, los parámetros bioquímicos hepáticos tales como transaminasas y bilirrubina se normalizan lentamente, y el daño histológico hepático se detiene o incluso mejora. Finalmente, el Ácido Cólico administrado restaura la circulación enterohepática normal, y la absorción de grasa y vitaminas liposolubles se produce a un nivel normal, resolviendo el déficit de crecimiento y las carencias nutricionales.

Efectividad:

Los resultados de la base de datos control de los pacientes europeos tratados con ***ORPHACOL®***, que cubren un período de más de 20 años de tratamiento con el Ácido Cólico, en algunos casos, confirma que dicho ácido es efectivo en la regularización de los marcadores de la insuficiencia hepática, con una normalización o casi normalización estadísticamente significativa de la mayoría de los parámetros hepáticos en las deficiencias de la 3β HSD o de la Δ^4 3 oxoR. Por lo general, la monoterapia con el Ácido Cólico fue más efectiva que la monoterapia con el AUDC (ácido ursodesoxicólico): todos los resultados de los parámetros bioquímicos mostraron una diferencia estadísticamente significativa con la monoterapia con el Ácido Cólico versus el AUDC, excepto para la GGT, que se había mantenido casi normal sin tratamiento alguno. En lo que respecta a la nutrición, los datos aquí presentados confirman que la monoterapia con el Ácido Cólico puede reemplazar, desde el punto de vista funcional, a los ácidos biliares primarios en términos de absorción de la vitamina E soluble en grasas (y por extensión, de las grasas y de las demás vitaminas liposolubles), puesto que sus niveles se normalizan con la monoterapia con el Ácido Cólico. Esta información fue brindada por *Laboratoires Cell Therapies Research & Services* (CTRS) quien ha aprobado y registrado el producto ***ORPHACOL®*** en la EMA.

Seguridad:

En general, los efectos adversos observados con el tratamiento con Ácido Cólico son reversibles. Uno de los principales es la elevación de las enzimas hepáticas, que generalmente está relacionada con la dosis. Se han reportado casos de diarrea y prurito. El desarrollo de cálculos biliares que requieren colecistectomía se ha observado en un solo paciente con deficiencia de 3β-HSD.
Se registrarán los eventos adversos.

Se adjunta Plan de Gestión de Riesgos (PGR).

Con la finalidad de asegurar el adecuado uso del producto se le proporcionará al médico tratante:

- ✓ Prospecto
- ✓ Folleto de Información para el Paciente
- ✓ Material educativo para el Médico prescriptor
- ✓ Formularios para el Registro de Eficacia, Efectividad y Seguridad Posautorización de Pacientes Expuestos a ***ORPHACOL®***

- ✓ Formulario de Consentimiento Informado de acuerdo con la ley de derechos del paciente (Ley Nº 26.529).

Análisis y manejo de datos

El mismo se llevará a cabo utilizando un enfoque descriptivo.

Este PMEES se presentará actualizado anualmente a la dirección de evaluación de medicamentos con la información correspondiente.

Implementación de la base de datos

Se llevará una base de datos de todos los pacientes tratados con ***ORPHACOL®*** en Argentina, que hayan firmado Consentimiento Informado.

El laboratorio francés CTRS nos enviará el *Annual Reassesment (CTD Summaries Clinical overview y Patient data base*) que contiene la información de la base de datos de ellos de los pacientes tratados con ***ORPHACOL®*** y que será presentado a la ANMAT junto con la información local.

Los médicos recibirán unas fichas para ser completadas en cada visita del paciente (ver anexos). Las mismas serán recolectadas por personal autorizado por TUTEUR. Se evaluará la dosis inicial, el ajuste de dosis, los datos demográficos de la población, la sobrevida del paciente, requerimiento de trasplante hepático, cuantificación de ácidos biliares primarios y secundarios, signos de hipertensión portal, cirrosis, ascitis, nódulos hepáticos, evolución del crecimiento, eventos adversos, y comorbilidades.

De las fichas médicas se obtendrán los parámetros que se detallan a continuación a fin de evaluar la eficacia, la efectividad y la seguridad de ***ORPHACOL®:***

- AST: marcador de daño hepatocelular
- ALT: marcador del daño hepatocelular
- GGT: marcador de la función hepatocelular, colestasis e indicador de sobreexposición de ácidos biliares en pacientes con errores congénitos en la síntesis primaria de ácidos biliares.
- Bilirrubina Total: marcador de la función hepática excretoria
- FAL: marcador de la función hepática excretoria y colestasis

- Vitamina E: indicador del estado nutricional, su deficiencia indica malabsorción y se relaciona con síntomas neurológicos en los pacientes.

Anexos:

- Consentimiento Informado
- Ficha de Inicio
- Ficha de seguimiento
- Ficha de Eventos adversos
- Ficha de Evaluación de Eficacia, Efectividad y Seguridad
- Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-66691594-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 23 de Julio de 2019

Referencia: 14024-17-6 Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.23 17:52:44 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.23 17:52:44 -03'00'