

HRL/FME/ECA/jcs
Nº Ref.:RF670757/15

CONCEDE A BRISTOL - MYERS SQUIBB DE CHILE EL REGISTRO SANITARIO Nº B-2561/15 RESPECTO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA 100 mg/10 mL(Nivolumab)

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 23132/15
Santiago, 23 de diciembre de 2015

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de BRISTOL - MYERS SQUIBB DE CHILE, por la que solicita registro sanitario de acuerdo a lo señalado en el artículo 53º letra a) del D.S. Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA 100 mg/ 10 mL (Nivolumab)**, para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado como producto terminado y procedente de Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma Ltd. Liability Company, Manati, Puerto Rico, U.S.A., y en uso de licencia de Bristol-Myers Squibb Company, New York, U.S.A., de acuerdo a convenio de fabricación suscrito entre las partes; el acuerdo de la Novena Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Ordinarios, de fecha 27 de noviembre de 2015; el Informe Técnico respectivo;

CONSIDERANDO: PRIMERO: Que los análisis mencionados en las Especificaciones de Producto Terminado son necesarios para evaluar la calidad del producto y que no presentan complejidad para su realización en las dependencias de los laboratorios de control de calidad u otro capacitado dentro del territorio nacional; **SEGUNDO:** Que en conformidad con la reglamentación sanitaria vigente al momento de ingreso de su solicitud, específicamente lo dispuesto en el título VI, párrafo noveno del D.S. Nº3/10 en sus artículos 167º, 169º y título VII del DS Nº3/10, párrafo primero en sus artículos 173º, 174º, 175º y 177º y párrafo segundo en su artículo 178º, todos los titulares de registros sanitarios tienen la obligación de contar con un sistema de control de calidad que certifique el cumplimiento de las especificaciones de producto terminado; **TERCERO:** Lo señalado en el Decreto Nº 107 de 18 de diciembre de 2008, no estarán afectos a la Protección de datos de naturaleza no divulgada, los siguientes reportes:

Código estudio	Objetivo del estudio	Folio
CA209037/5.3.5.1	Calcular la TRO en el grupo de tratamiento con nivolumab y comparar la SG del nivolumab con la elección del investigador	2/8
CA209004	Evaluar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento con nivolumab combinado con ipilimumab cuando se administra de manera concomitante o secuencial después del ipilimumab	2/8
CA209064	Evaluar la incidencia de EA de grado 3-5 relacionados con el fármaco durante el periodo de inducción en sujetos que reciben tratamiento de inducción secuencial con nivolumab seguido de ipilimumab o ipilimumab seguido de nivolumab	3/8
CA209038	Investigar la actividad FD del nivolumab, y del nivolumab combinado con ipilimumab, en el lugar del tumor y la periferia	3/8

CA209066	Comparar la SG del nivolumab con la DTIC	3/8
CA209067	Comparar la SG del nivolumab como monoterapia con la del ipilimumab como monoterapia, y la del nivolumab combinado con ipilimumab con la del ipilimumab como monoterapia	4/8
CA209069	Comparar la TRO, determinada por los investigadores, del nivolumab combinado con ipilimumab con el ipilimumab como monoterapia	4/8
CA209012	Evaluar la seguridad y tolerabilidad del nivolumab combinado con GEM/CIS; PEM/CIS; PAC/CAR, BEV de mantenimiento, ERL, ipilimumab, o como monoterapia	5/8
CA209017	Comparar la SG del nivolumab con la de docetaxel	5/8
CA209057	Comparar la SG del nivolumab con la de docetaxel	6/8
CA209009	Investigar la actividad inmunomoduladora farmacodinámica del nivolumab	6/8
CA209016	Evaluar la seguridad y tolerabilidad generales del nivolumab más SUN, PAZ o ipilimumab	7/8
CA209025	Comparar la SG del nivolumab con la del everolimus	7/8
CA209039	Establecer la seguridad, tolerabilidad y dosis de fase 2 recomendada; evaluar la actividad antineoplásica preliminar del nivolumab	8/8

TENIENDO PRESENTE: Las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **INSCRÍBASE** en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, bajo el Nº B-2561/15, el producto farmacéutico **OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA 100 mg/ 10 mL (Nivolumab)**, a nombre de BRISTOL - MYERS SQUIBB DE CHILE, para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado como producto terminado y procedente de Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma Ltd. Liability Company, ubicado en Road 686 Km 2.3 Bo. Tierras Nuevas, Manatí, Puerto Rico, U.S.A., y en uso de licencia de Bristol-Myers Squibb Company, 345 Park Avenue, New York, U.S.A., en las condiciones que se indican:

a) Este producto será importado como producto terminado con reacondicionamiento local por Bristol - Myers Squibb de Chile, ubicado en Av. Presidente Riesco Nº 5435, Las Condes, Santiago, Chile. El reacondicionamiento local, almacenamiento y la distribución será realizada por Kuehne+Nagel Ltda., ubicado en Avenida Apoquindo Nº 4501, Las Condes, Santiago, a cuenta del propietario del registro sanitario. El reacondicionamiento local consistirá en imprimir el envase secundario, cambiar el folleto de información al paciente y sellar los envases.

b) El principio activo NIVOLUMAB será fabricado por Lonza Biologics, Incorporated, ubicado en 101 International Drive, Portsmouth, New Hampshire 03801, U.S.A.

c) Periodo de Eficacia:

24 meses, almacenado entre 2°C y 8°C, protegido de la luz, no congelar.

24 horas almacenado a 5°C ± 3°C, cuando el producto es diluido en cloruro de sodio 0,9 % o dextrosa al 5%.

4 horas almacenado a no más de 30°C, cuando el producto es diluido en cloruro de sodio 0,9 % o dextrosa al 5%.

d) Presentaciones:

Venta Público: Estuche de cartulina impresa que contiene 1-4 frasco-ampollas de vidrio de sílex tipo I, con tapones de caucho de butilo con un recubrimiento de fluorotec, más folleto de información al paciente. Todo debidamente rotulado y sellado.

Muestra Médica: Estuche de cartulina impresa que contiene 1 frasco-ampolla de vidrio de sílex tipo I, con tapones de caucho de butilo con un recubrimiento de fluorotec, más folleto de información al paciente. Todo debidamente rotulado y sellado.

e) Condición de venta: Receta Médica en Establecimientos Tipo A.

f) Grupo Terapéutico: Anticuerpo Monoclonal.

Código ATC : L01XC17

2.- La fórmula aprobada corresponde a la detallada en el anexo adjunto, el cual forma parte de la presente resolución.

3.- Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente Resolución, copia de los cuales se adjunta a ella para su cumplimiento. Teniendo presente que este producto se individualizará primero con la denominación OPDIVO, seguido a continuación en línea inferior e inmediata del nombre genérico NIVOLUMAB - (NUEVO), en caracteres claramente legibles, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en los Arts. 74º y 82º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, D.S. Nº 3 de 2010.

4.- La indicación aprobada para este producto es: "

1. Melanoma irresecable o metastásico

OPDIVO (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si son positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF.

2. Cáncer de pulmón metastático de células no pequeñas de tipo escamoso OPDIVO (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastático de células no pequeñas (NSCLC) de tipo escamoso que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino .
- 5.- Las especificaciones de calidad del producto terminado, deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá solicitarse oportunamente a este Instituto.
- 6.- La metodología analítica aprobada corresponde a la presentada junto a la solicitud.
- 7.- Este producto, deberá someterse al envío de Informes Periódicos de seguridad (IPS). La frecuencia de reporte se determinará de acuerdo a la fecha de la primera autorización concedida a cualquier compañía farmacéutica en cualquier país, de acuerdo al siguiente esquema: durante los primeros dos años de comercialización, el informe deberá presentarse cada seis meses, durante los próximos tres años, anualmente, y posteriormente, cada cinco años. Los IPS deberán ser enviados dentro de 90 días luego de la fecha de cierre de los datos del informe anterior al Subdepartamento Farmacovigilancia en formato digital a través del correo cenimef@ispch.cl o por oficina de partes.
- 8.- El titular de este producto debe presentar al ISP, un plan de manejo de riesgos con el objeto de garantizar la seguridad de este fármaco. Este documento debe estar estructurado en un Plan de Farmacovigilancia, el cual debe especificar los riesgos importantes identificados, los riesgos potenciales importantes e información relevante con la que aún no se cuenta, y describir las actividades rutinarias y adicionales de Farmacovigilancia adoptadas por el titular de registro, y en un Plan de minimización de riesgos conteniendo el problema de seguridad y las acciones propuestas para mitigarlo. Es necesario que, durante todo el ciclo de vida del producto farmacéutico, el Plan de manejo de riesgos sea evaluado y actualizado periódicamente, a medida que se disponga de nueva información.
- El plan de manejo de riesgos deberá ser enviado dentro de 60 días, calendario al Subdepartamento Farmacovigilancia, en formato digital a través del correo cenimef@ispch.cl o por oficina de partes, contados a partir de la aprobación del registro sanitario ISP.
- 9.- DEJASE ESTABLECIDO que el producto farmacéutico OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA 100 mg/ 10 mL (Nivolumab), ha sido registrado con protección de datos de naturaleza no divulgados, de acuerdo al D.S. N  107/08 del Ministerio de Salud. Dichos estudios se encuentran bajo resguardo en el Instituto de Salud Pública de Chile. El Instituto de Salud Pública de Chile no podrá divulgar ni utilizar dichos datos para otorgar un registro o autorización sanitarios a quien no cuente con el permiso del titular de aquellos estudios, por un plazo de cinco años, contados de esta fecha. Los estudios protegidos son los siguientes:

Código estudio	Objetivo del estudio	Folio
CA209063/5.3.5.4	Evaluar la actividad clínica del nivolumab, según la medición de la TRO realizada por un CRIR	5/8
CA209010/5.3.3.2	Evaluar la relación entre dosis y respuesta en función de la SSP	6/8
MDX1106-01/5.3.3.2	Caracterizar la seguridad, tolerabilidad y FC; determinar la DMT de una dosis única de nivolumab	7/8
MDX1106-03 (CA209003)/5.3.3.2	Caracterizar la seguridad y tolerabilidad y determinar la DMT de dosis múltiples de nivolumab	8/8

10.- ESTABLÉCESE que el producto farmacéutico autorizado por la presente Resolución, queda sometido a régimen de Control de Serie, debiendo pagar por cada partida o serie el arancel correspondiente para proceder a su distribución o venta a cualquier título.

11.- Bristol - Myers Squibb de Chile se responsabilizará de la calidad del producto que importa, debiendo efectuar las operaciones analíticas correspondientes antes de su distribución en el Laboratorio Externo de Control de Calidad de propiedad de Condecál Ltda., ubicado en Alberto Riesco N° 0245, Huechuraba, Santiago y/o de propiedad de Kuehne+Nagel Ltda., ubicado en Av. Apoquindo N° 4501, Piso 14, Las Condes, Santiago, según convenio notarial de prestación de servicios.

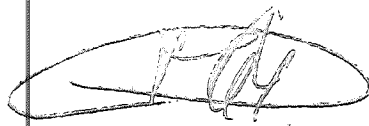
12.- La prestación de servicios autorizada deberá figurar en los rótulos, individualizando con su nombre y dirección al distribuidor.

13.- El titular del registro sanitario, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y disposición de las partidas internadas, en conformidad a las disposiciones de la Ley N° 18164 y del Decreto Supremo N° 3 de 2010 del Ministerio de Salud.

14.- BRISTOL - MYERS SQUIBB DE CHILE, deberá comunicar a este Instituto la distribución de la primera partida o serie que se importe de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

15.- Déjese establecido, que la información evaluada en la solicitud para la aprobación del presente registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos conforme a lo dispuesto en el artículo 210° del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria para su verificación cuando ésta lo requiera.

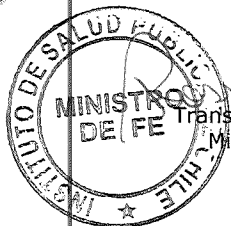
ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



Q.F. PAMELA MILLA NANJARÍ
JEFA

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

