

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



PROPUESTA DE PLAN DE FARMACOVIGILANCIA PARA EL MONITOREO
DEL FARMACO BIOTECNOLOGICO ATEZOLIZUMAB, EN TRATAMIENTO
DEL CANCER DE PULMON METASTASICO

INFORME FINAL DEL TRABAJO DE GRADO
EN MODALIDAD DIPLOMADO DE ESPECIALIZACION

PRESENTADO POR

DORA ALICIA VASQUEZ PEREZ

RUTH BEATRIZ VASQUEZ VASQUEZ

PARA OBTAR AL GRADO DE
LICENCIADA EN QUIMICA Y FARMACIA

MAYO 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

SECRETARIO GENERAL

MAESTRO FRANCISCO ANTONIO ALARCON SANDOVAL

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL

M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar

TRIBUNAL EVALUADOR

Licda. Zoila Verónica Sagastume Henríquez

ASESOR DE AREA EN SALUD PUBLICA Y FARMACIA HOSPITALARIA

Dr. Carlos Alberto Galdámez

DOCENTE ASESOR

M.Sc. Edith Alicia Torres de Cantón

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en gran manera a Dios por permitirme cumplir este anhelado sueño, por acompañarme en cada paso al dirigir mi camino, por brindarme sabiduría y la fuerza para continuar, por sostenerme desde el inicio de mis años de estudios, por las innumerables bendiciones que derrama sobre mí y por todo lo maravilloso que es y seguirá siendo.

Doy gracias de manera muy especial a mi madre Marta Alicia y mi padre Adolfo, por su apoyo incondicional en cada año de estudio, quienes me acompañaron en muchas noches de desvelo, por brindarme ánimos y mucho amor, por inculcarme valores, esfuerzo, dedicación y deseos de superación, ambos son mi orgullo y ejemplo a seguir, por ser todo para mí. Y a mis hermanos Arely y Adonay, por su apoyo, cariño y ánimos que siempre me transmiten.

A los docentes asesores, Maestro Francisco Bosco, Maestra Edith de Cantón y Dr. Torres, por brindarnos de su conocimiento y ser una excelente guía con sus consejos para poder culminar con éxito este trabajo, gracias por su tiempo, apoyo y dedicación.

Al tribunal evaluador por los aportes y comentarios brindados que enriquecen el contenido de este trabajo, así mismo, gracias a la Directora de procesos de graduación por el tiempo y ayuda brindada.

A mi compañera de trabajo, por su amistad, por aprender juntas y dar lo mejor de nosotras, por la dedicación y empeño para cumplir nuestra meta.

Muchas gracias a todos.

Dora Alicia Vásquez Pérez

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer primeramente a Dios por brindarme la fuerza de poder llegar hasta este punto y culminar así una etapa importante de mi vida, por ayudarme a levantarme cuando me caí, por llenarme de sabiduría cuando no sabía qué hacer ni qué camino tomar y por todo lo que me dio a lo largo de toda la carrera.

También agradecer a mi familia en especial a mi mamá y hermana por el apoyo económico que siempre me brindaron ya que sé que fue una gran inversión para ellas, además por creer en mí, entenderme en todas las decisiones que llegue a tomar y por estar ahí en las ocasiones que tropezaba y me levantaba junto a ellas. A mi papá por darme el carácter que necesitaba para terminar este largo viaje, ya que con sus palabras me motivo a nunca darme por vencida ni rendirme y siempre ser más fuerte ante cualquier adversidad, a enseñarme a forjar yo mi propio futuro y plantearme que estaba buscando para mi vida.

A los amigos que considero como mi familia, ya que de cualquier forma siempre ha estado ahí para mí, demostrándome su apoyo de diferentes maneras y cariño incondicional, también por creer en que yo podía poner un punto final a esta etapa de mi vida. Sé que puedo contar con ellos ya que somos una sola familia. Agradecida con una señora muy especial, que me enseñó que con trabajo y esfuerzo podemos ver realizados nuestros sueños.

No quiero terminar esta sección sin antes agradecer a una personita muy importante, a mi compañera de trabajo, ya que ella especialmente tuvo que aguantarme durante todo este proceso y lo voy a agradecer siempre sin ella y su esfuerzo hoy las dos estamos culminando esta etapa tan importante, para iniciar otra que nos presenta un mayor reto.

Muchas gracias a todos y cada uno de ustedes por el granito de arena que han puesto en mí.

Ruth Beatriz Vásquez Vásquez

DEDICATORIA

Dedico este logro a Dios, por permitirme culminar la carrera, por la sabiduría y amor infinito, por demostrarme que siempre está conmigo.

A mis padres, por su amor incondicional, por creer en mí desde el primer día, no hay palabras suficientes para agradecerles todo lo que hacen por mí, por apoyarme, por todos los esfuerzos realizados para lograr llegar a ésta etapa de mi vida, por darme la mejor herencia, una carrera y un futuro digno, por enseñarme el valor de la perseverancia y la determinación, a nunca rendirme ante los obstáculos y tener la certeza de que somos capaces de lograr lo que nos proponemos. Por ser mi fuente de inspiración, motivación y confianza, ustedes son los pilares de mi vida, éste logro es de ustedes, los amo.

Dora Alicia Vásquez Pérez

DEDICATORIA

Quiero dedicar especialmente este logro y esfuerzo a la persona que hizo que diera el primer paso para iniciar mi formación educativa, que dedico los mejores años de su vida a enseñarme, lo que es esforzarse para lograr alcanzar los objetivos y que camino junto a mí la mayor parte de mi vida como estudiante desde mis años de preparatoria, pasamos mi etapa de bachiller y que lastimosamente me vio iniciar mis estudios universitarios pero no me vio culminarlos, para MI ABUELITA que desde el cielo sé que está feliz por este logro que gracias a la ayuda de muchas personas logre alcanzar. Este triunfo es especialmente para ti.

Te amo y extraño mucho.

Ruth Beatriz Vásquez Vásquez

INDICE GENERAL

N° de Pág.

Resumen	
Capítulo I	
1.0	Introduccion XIV
Capítulo II	
2.0	Objetivos
2.1	Objetivo General
2.2	Objetivos Específicos
Capítulo III	
3.0	Marco Teórico 19
3.1	Cáncer de Pulmón 19
3.2	Fármaco biotecnológico Atezolizumab 22
3.3	Farmacovigilancia 28
3.3.1	Farmacovigilancia Pasiva 29
3.3.2	Organización del Sistema Nacional de Farmacovigilancia 30
3.3.3	Farmacovigilancia Activa 32
3.3.4	Métodos de Farmacovigilancia Activa 33
3.4	Especificaciones de seguridad 35
Capítulo IV	
4.0	Diseño Metodológico 51

Capítulo V

5.0	Resultados Y Discusión De Resultados	53
5.1	Resultados de la base de datos	53
5.2	Especificaciones de seguridad: casos clínicos	59
5.3	Propuesta de plan de Farmacovigilancia	64

Capítulo VI

6.0	Conclusiones	73
-----	--------------	----

Capítulo VII

7.0	Recomendaciones	75
-----	-----------------	----

Bibliografía

Anexos

INDICE DE ANEXOS

ANEXO N°

- 1 Dosis recomendada de Atezolizumab según indicación terapéutica
- 2 Porcentaje de reacciones adversas notificadas a través de VigiLyze
- 3 Hoja para reporte de sospecha de Reacción Adversa a Medicamento
- 4 Formulario de Notificación ESAVI (Eventos Supuestamente Atribuibles a Vacunación e Inmunización)

RESUMEN

Se ha introducido una nueva opción terapéutica para pacientes con cáncer metastásico que no pueden recibir quimioterapia, esta opción utiliza anticuerpos monoclonales y se considera un avance significativo en el tratamiento del cáncer.

Esta investigación tiene gran importancia ya que busca establecer medidas de farmacovigilancia para mitigar los riesgos identificados en la evaluación del perfil de seguridad de Atezolizumab, la cual se llevó a cabo mediante un estudio documental, observacional y descriptivo, se realizó una extensa investigación bibliográfica con diversas fuentes de información relacionada con la farmacovigilancia.

Dado que el medicamento Atezolizumab se utiliza dentro como fuera de El Salvador, se obtuvieron múltiples resultados a través del sitio web VigilLyze, encargado de hacer seguimiento a las notificaciones de efectos adversos y de identificar problemas de seguridad en los medicamentos, se analizaron los datos de notificaciones de reacciones adversas a partir del 2017 hasta el 15 de noviembre de 2022 y se elaboró la propuesta del plan de farmacovigilancia desde junio a diciembre del 2022.

Los resultados mostraron que, a nivel mundial, se reportó un mayor porcentaje de notificaciones de reacciones adversas a medicamentos en pacientes masculinos entre las edades de 18 y 75 años, superando el 52.1%. Estados Unidos registró el mayor porcentaje de notificaciones, mientras que El Salvador reportó un solo caso. La investigación se centró en las reacciones adversas que afectan los sistemas respiratorio y circulatorio, donde se encontró que las reacciones más frecuentes incluyen hepatitis, neumonitis, colitis, hipotiroidismo, hipertiroidismo e insuficiencia suprarrenal.

Las reacciones adversas poco frecuentes incluyen pancreatitis, diabetes mellitus, síndrome de Guillain-Barré y meningoencefalitis. Por otro lado, las reacciones adversas clasificadas como raras incluyen hipofisitis, miastenia gravis y miocarditis. Como resultado de la investigación se elaboró la propuesta del plan de farmacovigilancia para Atezolizumab basado en las especificaciones de seguridad del fármaco con el objetivo de asegurar que la relación beneficio-riesgo se mantenga favorable.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

El cáncer de pulmón es una de las mayores causas de muerte a nivel mundial, éstos se clasifican en dos grandes grupos, carcinoma de pulmón no microcítico o de células no pequeñas (CPNM) y los carcinomas de pulmón microcítico o de células pequeñas (CPM). El crecimiento y la proliferación de tumores sólidos dependen de su capacidad para evadir la vigilancia inmunitaria y evitar la destrucción por parte del sistema inmunitario.

En el cáncer de pulmón las células no pequeñas avanzadas, la inhibición de las moléculas de ligando 1 de muerte programada (PD-L1) y su receptor, la muerte programada 1 (PD-1), ha demostrado ser una estrategia importante en pacientes con enfermedad avanzada.

Se encuentran nuevas estrategias de tratamiento basadas en el conocimiento de las alteraciones moleculares y en el uso de nuevos biomarcadores. Por consiguiente, se ha abierto una nueva línea terapéutica en el tratamiento de varios tipos de cáncer, o en pacientes no aptos para quimioterapia convencional, mediante los anticuerpos monoclonales se tienen nuevas alternativas, la más desarrollada a nivel clínico es la inmunoterapia para el tratamiento de varios tipos de cáncer.

La presente investigación plantea el desarrollo de una propuesta de plan de farmacovigilancia aplicado al fármaco biotecnológico Atezolizumab para detectar, evaluar y comprender los efectos adversos u otros posibles problemas relacionados a dicho fármaco a través de investigación bibliográfica con documentos científicos actualizados en un periodo del año 2017 hasta el 15 de noviembre 2022.

Con base a la caracterización del perfil de seguridad del principio activo, estudios clínicos e información de reportes de notificaciones de reacciones adversas a

medicamentos (RAM), se plantean las actividades rutinarias y se proponen el monitoreo de riesgos potenciales e información faltante inherente al uso a través de farmacovigilancia activa. La elaboración de la propuesta del plan de farmacovigilancia se realizó de junio a diciembre del año 2022. Lo anterior, se consolida mediante investigación bibliográfica retomada de bases de datos como Organización Panamericana de la Salud(OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS), Clinical Trails, Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), VigiLyze, sitio web de la Sociedad Americana del Cáncer, Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NIH) Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y revistas científicas.

CAPITULO II

OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Proponer un plan de farmacovigilancia para el monitoreo de Atezolizumab indicado para el tratamiento de pulmón metastásico.

2.2 Objetivos Específicos

- 2.2.1 Identificar las especificaciones de seguridad del Atezolizumab, utilizado para tratamiento de cáncer de pulmón metastásico, haciendo uso de los datos de VigiLyze registrados desde el 2017 hasta 15 de noviembre del 2022.
- 2.2.2 Establecer actividades rutinarias de farmacovigilancia que permitan el monitoreo de riesgos identificados y riesgos potenciales inherentes al uso de Atezolizumab en la indicación de cáncer metastásico.
- 2.2.3 Proponer actividades adicionales de farmacovigilancia que permitan el monitoreo de riesgos potenciales e información faltante inherentes al uso de Atezolizumab en la indicación de cáncer de pulmón metastásico.
- 2.2.4 Diseñar una propuesta de plan de farmacovigilancia para el monitoreo del fármaco Atezolizumab en el tratamiento del cáncer de pulmón metastásico.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEORICO

3.1 Cáncer de Pulmón

El cáncer es una enfermedad en la cual las células anormales del cuerpo comienzan a dividirse sin control, se infiltran y destruyen el tejido corporal. Si el cáncer se origina en el pulmón, se denomina cáncer de pulmón.

El cáncer de pulmón comienza en los pulmones y se puede diseminar a los ganglios linfáticos o a otros órganos del cuerpo, como el cerebro. A su vez, el cáncer originado en otros órganos se puede diseminar a los pulmones. Cuando las células cancerosas se diseminan de un órgano a otro se le llama metástasis.

Los cánceres de pulmón, por lo general, se agrupan en dos tipos principales, de células pequeñas y de células no pequeñas (incluyendo adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas), siendo éste el más frecuente.⁽¹⁾

Existen distintos factores de riesgo que contribuyen al apareamiento del cáncer de pulmón, entre ellos se encuentran: ⁽²⁾

- El hábito de fumar.
- El humo secundario de cigarrillo.
- Antecedentes personales o familiares del cáncer de pulmón.
- Radioterapia en el tórax.
- Alimentación.

3.1.1 Síntomas

Algunos pacientes tienen síntomas relacionados con los pulmones, en otras, el cáncer de pulmón puede haberse diseminado a otras partes del cuerpo y causar síntomas específicos en la parte afectada. En la mayoría de los casos, el cáncer de pulmón no produce síntomas en las personas, sino hasta que está avanzando.

Los síntomas del cáncer de pulmón pueden ser:(2)

- Tos persistente o que empeora.
- Dolor de pecho.
- Dificultad para respirar.
- Sibilancias.
- Tos con sangre.
- Sensación de cansancio todo el tiempo.
- Pérdida de peso sin causa conocida.

El cáncer de pulmón puede presentarse acompañado de otros cambios, como crisis repetidas de neumonía e inflamación o agrandamiento de los ganglios en el interior del pecho en el área ubicada entre los pulmones.(2)

3.1.2 Estadios del cáncer de pulmón

Según el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) el tipo y estadio de cáncer de pulmón indica el tipo de tratamiento que el paciente necesita. Después de diagnosticar el cáncer de pulmón se hacen pruebas para saber si las células cancerosas se diseminan dentro de los pulmones o a otras partes del cuerpo. Los siguientes estadios se usan para el cáncer de pulmón de células no pequeñas:(3)

- Estadio oculto o escondido.
- Estadio 0
- Estadio I
- Estadio II
- Estadio III
- Estadio IV

3.1.3 Tratamiento

El tratamiento depende de acuerdo con el estadio en el que se encuentre el cáncer:⁽³⁾

3.1.3.1 Tratamiento en estadio cero o carcinoma in situ:

- Cirugía (resección en cuña o resección segmentaria).
- Terapia fotodinámica, electrocauterización, criocirugía o cirugía láser para los tumores ubicados en un bronquio o cerca de éste.

3.1.3.2 Tratamiento de cáncer de pulmón en estadio I:

- Cirugía (resección en cuña, resección en manguito o lobectomía).
- Cirugía seguida de terapia dirigida con un inhibidor de la tirosinasa del EGFR (receptor de factor de crecimiento epidérmico), como el osimertinib.
- Radioterapia externa, incluso la radioterapia corporal estereotáctica para pacientes que no pueden someterse a cirugía o que deciden evitarla.
- Participación en un ensayo clínico de quimioterapia o radioterapia después de la cirugía.

3.1.3.3 Tratamiento en estadio II, IIA Y IIB incluye:

- Quimioterapia seguida de cirugía.
- Cirugía seguida de quimioterapia.
- Cirugía seguida de terapia dirigida con un inhibidor de la tirosina del EGFR.
- Radioterapia externa para los pacientes que no se pueden someter a cirugía.
- Participación en un ensayo clínico de radioterapia después de la cirugía.⁽³⁾

3.1.3.4 Tratamiento en estadio III:

- Cirugía seguida de quimioterapia.
- Cirugía seguida de quimioterapia combinada con radioterapia.

- Participación en un ensayo clínico de combinaciones de tratamientos nuevos.
- Quimioterapia y radioterapia, seguida de Inmunoterapia con un inhibidor de puntos de control inmunitarios como el durvalumab.
- Radioterapia externa sola.
- Radioterapia interna o cirugía láser como terapia paliativa para aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida.⁽³⁾

3.1.3.5 Tratamiento en estadio cuatro con diagnóstico de reciente recaída y recidivante:

- Quimioterapia combinada y terapia dirigida con un anticuerpo monoclonal como el bevacizumab, el cetuximab o el necitumumab.
- Terapia dirigida con un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR, como osimertinib, el dacomitinib, el gefitinib, el erlotinib o el afatinib.
- Terapia dirigida con un inhibidor MET, como el tepotinib o el capmatinib.
- Inmunoterapia con un inhibidor de puntos de control inmunitario, como el pembrolizumab o atezolizumab, con quimioterapia o sin esta.
- Participación en un ensayo clínico de medicamentos nuevos o combinaciones de tratamientos.⁽³⁾

3.2 Fármaco biotecnológico Atezolizumab

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) junto con la Organización Mundial de la Salud (OMS) un fármaco biotecnológico es todo medicamento que ha sido obtenido a partir de cultivos de células animales y cultivos microbianos. Constituyen proteínas obtenidas por la técnica del ADN recombinante expresada en tejidos animales o formas de vida microbiana, incluyendo a los productos obtenidos a través de la técnica de anticuerpos monoclonales¹.⁽⁴⁾

Según el Centro para el control o prevención de enfermedades (CDC), Atezolizumab se utiliza en el estadio IV del cáncer de pulmón metastásico, ya

que es un fármaco cuya clasificación biológica es en terapias basadas en proteínas, es decir, un anticuerpo monoclonal (mAb)⁽³⁾. Por tal razón es de suma importancia conocer las propiedades farmacológicas en relación con el uso de este medicamento.

Este medicamento está reservado para pacientes cuyos tumores expresan PD-L1, que no pueden recibir quimioterapia basada en platino o cuyos tumores no responden a la quimioterapia basada en platino. Atezolizumab, recibió la aprobación de la FDA el 18 de octubre de 2016.⁽⁵⁾

3.2.1 Forma de administración

- Atezolizumab en monoterapia: los pacientes tratados en primera línea (1L) con CU, estadio temprano de CPNM y CPNM metastásico, se deben seleccionar de acuerdo con la expresión de PD-L1 confirmada mediante una prueba validada.
- Atezolizumab en terapia combinada: los pacientes que no han sido previamente tratados de CMTN se deben seleccionar de acuerdo con la expresión de PD-L1 confirmada mediante una prueba validada.⁽⁷⁾

3.2.2 Dosificación

La dosis recomendada de Atezolizumab es tanto 840 mg administrados por vía intravenosa cada dos semanas, o 1,200 mg administrados por vía intravenosa cada tres semanas, o 1,680 mg administrados por vía intravenosa cada cuatro semanas, según el cuadro retomado del Resumen de características del producto de la Agencia Europea de Medicamentos, muestra la dosificación del Atezolizumab en cada patología. (Ver anexo N°1).

Un dato de interés acerca del fármaco sobre las dosis es que, en caso de olvidar una dosis planificada, se debe administrar lo antes posible. A manera de

administrar un intervalo apropiado entre dosis. Además, no se recomiendan las reducciones de dosis de Atezolizumab.

La dosis inicial de Atezolizumab se debe administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, las perfusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.⁽⁶⁾

3.2.3 Indicación terapéutica

Resulta importante retomar las indicaciones terapéuticas a la que está dirigido el Atezolizumab, según lo describe la ficha técnica de medicamentos de Agencia Europea de Medicamentos por sus siglas en inglés EMA, éste va dirigido para: ⁽⁶⁾

- Carcinoma urotelial (CU)
- Estadio temprano de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)
- CPNM Metastásico
- Cáncer de pulmón microcítico (CPM)
- Cáncer de mama triple negativo (CMTN)
- Carcinoma hepatocelular (CHC)

Atezolizumab también está indicado como primera línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas. En combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino sin anomalías genómicas DEGFR o ALK. Puede usarse en pacientes con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia que contiene platino, incluso si tienen anomalías DEGFR o ALK.⁽⁵⁾

Según el portal web DailyMed, Atezolizumab está indicado para tratamiento adyuvante después de quimioterapia basada en platino para pacientes adultos, en estadio II a III, cuyos tumores tienen la expresión de PD-L1 en mayor o igual a 1% de las células tumorales, según lo determinado por una prueba aprobado por la FDA, está indicado como tratamiento de primera línea en CPNM cuyos tumores tienen una expresión alta de PD-L1 ⁽⁸⁾

3.2.4 Efectos adversos

Algunos efectos adversos son trastornos gastrointestinales, náuseas, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, vómitos pancreatitis, elevación de las concentraciones de amilasa y lipasa en sangre. A su vez, contiene algunos trastornos respiratorios, los cuales son torácicos y mediastínicos, disnea y tos. Otros son los trastornos del sistema nervioso, que son el síndrome de Guillain Barré, encefalitis no infecciosa, meningitis no infecciosa y síndrome miasténico entre otros.⁽⁹⁾

Algunas de las reacciones adversas más comunes. Incluyeron fatiga, disminución del apetito, náuseas, infección del tracto urinario, pirexia. Además, pero las reacciones adversas más frecuentes son fatiga, náuseas, tos, disnea, disminución del apetito, alopecia, estreñimiento, diarrea, neuropatías periféricas, anemia, Cefalea, Neutropenia y vómitos.⁽⁵⁾

Lo anterior, conlleva a la importancia de generar un Plan de Gestión de Riesgos (PGR), ya que este consiste en documentar el sistema de gestión de riesgos que se considera necesario para identificar, caracterizar y minimizar los riesgos importantes de un medicamento. Este documento está compuesto por tres grandes partes que son: especificaciones de seguridad, el plan de farmacovigilancia y plan de minimización de riesgos.

En la presente investigación se propone el desarrollo de un plan de farmacovigilancia el cual, consiste en la planificación de actividades de farmacovigilancia para caracterizar y cuantificar los riesgos relevantes e identificar nuevas reacciones adversas, enfocado para el fármaco Atezolizumab.

Como se sabe, todo fármaco encierra un potencial efecto a causar daño, por ello es necesario que cuando presenten efectos adversos o toxicidad, sobre todo si aún no están descritos, se notifiquen y analicen, obteniendo así una posterior documentación de dicho efecto.

Para analizar de manera eficaz el comportamiento de Atezolizumab, se realizó la búsqueda en el sitio web VigiLyze quien es el responsable del seguimiento de las notificaciones de los efectos adversos, identificar problemas de seguridad de medicamentos, para posteriormente enfocar la investigación en los estudios clínicos y de postcomercialización. Se muestra el porcentaje de efectos adversos notificados con relación al Atezolizumab (Ver anexo N°2).

En relación al anexo N°2, un ejemplo de reacciones adversas notificadas son las reacciones cutáneas ya que son la quinta RAM más reportadas, por lo que se encuentran debidamente identificadas y documentadas o descritas dentro de la ficha técnica del medicamento. Según la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) el riesgo de reacción adversa es el siguiente:

- Riesgo de reacciones adversas cutáneas severas ⁽⁶⁾

En conformidad del laboratorio fabricante Hoffman-La Roche junto con la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) emitieron el siguiente escrito para los profesionales de la salud.

Se han reportado reacciones adversas cutáneas severas, incluyendo casos de síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en pacientes tratados con Atezolizumab.

Debe monitorearse a los pacientes en cuanto a la sospecha de reacciones adversas cutáneas severas y además excluir otras etiologías. En caso de que se sospeche una de estas reacciones, debe suspenderse la administración. Se recomienda precaución cuando se considere el uso de Atezolizumab en pacientes con historia previa de reacción adversa cutánea severa con riesgo de vida ante otros medicamentos oncológicos inmuno-estimulantes.⁽⁶⁾

3.2.5 Mecanismo de acción

El ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1) puede expresarse en las células tumorales y/o células inmunes infiltrantes de tumor, y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmune antitumoral en el microambiente tumoral.

La unión de PD-L1 a los receptores PD-1 y B7.1 que se encuentran en las células T y las células presentadoras de antígeno suprime la actividad citotóxica de las células T, la proliferación de células T y la producción de citoquinas.

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1), Fc-modificado, que se une directamente a PD-L1 y proporciona un bloqueo doble de los receptores PD-1 Y B7.1, generando la inhibición mediada por PD-L1/PD-1 permitiendo que persistan las señales inhibitoras mediadas por PD-L2/PD-1.⁽⁶⁾

3.2.6 Aspectos de seguridad

Las reacciones adversas cutáneas severas son un grupo heterogéneo de erupciones por fármacos mediadas inmunológicamente. Aunque raras, estos eventos son potencialmente fatales y se encuentran constituidos principalmente por pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).⁽¹⁰⁾

Anteriormente se conocía que las reacciones adversas cutáneas severas se debían al uso de Atezolizumab. En un análisis reciente, de acuerdo con la totalidad de evidencia las mismas se consideran un riesgo identificado para el fármaco.⁽¹⁰⁾

Existen información importante ya descrita acerca del Atezolizumab que se ha determinado a través de estudios clínicos en poblaciones especiales como las siguientes:⁽⁶⁾

- Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Atezolizumab en niños y adolescentes menores de 18 años. No ha sido posible hacer ninguna recomendación sobre la posología.

- Pacientes de edad avanzada

Basándose en el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

- Pacientes de raza asiática

Debido al aumento de toxicidades hematológicas observadas en los pacientes asiáticos durante el estudio Impower150, se recomienda una dosis de inicio de paclitaxel de 175 mg/m² cada tres semanas.

- Insuficiencia renal

De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población.

- Insuficiencia hepática

De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.⁽⁶⁾

3.3 Farmacovigilancia

La seguridad de un medicamento es un parámetro relacionado con la frecuencia con la que aparecen los efectos adversos y la gravedad de estos. Es fundamental su conocimiento para evaluar la eficacia (grado en el que resulta beneficioso su uso en el contexto experimental del ensayo clínico) y los riesgos a los que se somete al paciente al prescribirle un determinado fármaco.⁽¹¹⁾

Para la cual, en los últimos años se han creado diversas organizaciones que se dedican a crear un sistema efectivo de farmacovigilancia, asegurando el monitoreo de los medicamentos, su disponibilidad y su uso seguro. Siendo en el país el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV). La farmacovigilancia, es la ciencia y las actividades relativas a detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos, o cualquier otro problema relacionado con ellos, concepto brindado por la OMS en el año 2004, y retomado por el CNFV en el 2021.⁽¹²⁾

La farmacovigilancia postcomercialización puede dividirse en dos grandes grupos:

3.3.1 Farmacovigilancia Pasiva

Aquellas en las que se recibe información a través de notificaciones espontáneas para proceder a evaluarlas.

- Sistema de notificación espontánea:

Se basa en la notificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) a través de un formulario (Ver anexo N°3), se constituyen en una fuente primaria de datos farmacoepidemiológicos y suelen ser los medios más rápidos para generar hipótesis de relaciones causales entre administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso.⁽¹¹⁾

Es el método más eficiente de identificación de riesgos asociados al uso de los medicamentos, sin este método, es casi imposible llevar a cabo la farmacovigilancia.⁽¹³⁾

Lo realiza un profesional sanitario (médico, farmacéutico, enfermera, etc.) y notifica a través de diversos canales las sospechas de reacciones adversas asociadas a los medicamentos a los que ha estado expuesto el paciente.⁽¹³⁾

3.3.2 Organización del Sistema Nacional de Farmacovigilancia

El sistema Nacional de Farmacovigilancia está conformado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia, el Comité Técnico Consultivo, las unidades efectoras y la Dirección Nacional de Medicamentos. El Ministerio de Salud (MINSAL) a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia CNFV es el responsable de coordinar las actividades de Farmacovigilancia de los medicamentos autorizados para su comercialización y distribución a nivel nacional.

Las actividades de farmacovigilancia se realizarán a través de una red de unidades efectoras que está integrada por:

- Las dependencias responsables de la Farmacovigilancia en las instituciones del Sistema Nacional de Salud (SNS), que prestan servicios de salud, las cuales son: MINSAL, ISSS, ISBM, FOSALUD, COSAM, ISRI.
- Los profesionales de la salud, municipalidades prestadoras de servicio de salud, los establecimientos y clínicas privadas con o sin fines de lucro.
- Los profesionales responsables del registro sanitario de los medicamentos, los responsables de la fabricación, importación, distribución, almacenamiento y dispensación de estos.⁽¹³⁾

Las redes de unidades efectoras tienen como finalidad identificar y notificar las RAM y los Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación (ESAVI) y los problemas relacionados al uso de medicamentos autorizados para su comercialización.

Las actividades de farmacovigilancia lideradas por el MINSAL, a través del CNFV, se gestionarán sobre la base de las notificaciones espontaneas de RAM, ESAVI con el formulario de notificación ESAVI (Ver anexo N° 4), y problemas relacionados al uso de medicamentos, suministradas por las entidades

anteriormente citadas; la información de seguridad de medicamentos emitida por autoridades y organismos sanitarios nacionales o internacionales.⁽¹³⁾

Las notificaciones son derivadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia donde son evaluadas, codificadas e incorporadas a una base de datos nacional de la que as u vez se extraen para su envío al Uppsala Monitoring Centre UMC.

Los sistemas de farmacovigilancia permiten en determinadas situaciones tales como: retener un lote de un fármaco, cambiar la categoría farmacológica de un medicamento, retirar un medicamento de la red de asistencial de salud debido al gran número de reacciones adversas que produce.⁽¹³⁾

Existen criterios de prioridad para poder clasificar las RAM:⁽¹³⁾

- RAM serias: se refiere a cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento y pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente, provoca hospitalización o prolonga la estancia, causa discapacidad o malformaciones congénitas.
- RAM de medicamentos nuevos en el mercado (menos de 5 años).
- RAM inesperadas (efecto adverso previamente desconocido).

Las sospechas de RAM serias o graves a medicamentos se deben comunicar al CNFV dentro de las 72 horas de conocerse el hecho, las demás sospechas de reacciones adversas deberán notificarse dentro del plazo de 10 días hábiles, luego de esto se establece un plazo de 30 días calendario para completar la investigación del caso.⁽¹³⁾

El sistema de notificación voluntaria desarrolla su método en 4 fases:⁽¹³⁾

- Recogida de datos
- Codificación y evaluación de la información
- Análisis e interpretación
- Difusión de la información

3.3.3 Farmacovigilancia Activa

Toma la iniciativa para obtener información necesaria del paciente y fármaco en tratamiento a través de sistemas de vigilancia intensiva como estudios epidemiológicos.

También contempla que, los ensayos clínicos y otras investigaciones anteriores a la comercialización del medicamento se realizan en condiciones muy diferentes a las de la práctica clínica habitual. Lo cual impiden que se identifiquen los efectos indeseables raros, los que aparecen tras un tratamiento prolongado o mucho tiempo después de suspenderlo y los que aparecen en subgrupos específicos de población.⁽¹¹⁾

El líder del proceso busca activamente las RAM, utilizando recursos como: historias clínicas, reportes de enfermería, entrevistas a los pacientes, participación en ronda médica, de esta manera estimula al equipo de salud y a los usuarios a que notifiquen voluntariamente. Es usado en muchas instituciones que tienen claridad en las ventajas que representa para el equipo de salud, el paciente y el sistema nacional de salud, generalmente requiere de un profesional farmacéutico que se dedique exclusivamente a esta actividad.⁽¹³⁾

- La farmacovigilancia activa pretende superar las limitaciones metodológicas del método de reporte espontáneo.
- Involucra incorporar sistematicidad en la detección de las RAM.
- Comprende un amplio abanico de iniciativas que parte desde introducir ciertos énfasis en reporte espontáneo hasta estudios científicos de gran complejidad.
- En ese sentido, puede involucrar iniciativas como: reportes solicitados, detección activa de RAM, vigilancia intensiva, estudios científicos.

Se utiliza cuando no hay suficiente conocimiento sobre la seguridad de un nuevo medicamento; eventos raros, grupos específicos de pacientes, cuando se introducen nuevos regímenes utilizando combinaciones de medicamentos que no

han sido administrados antes de forma simultánea. Para obtener un perfil completo de seguridad de los medicamentos: cuantificar los riesgos, identificar los factores de riesgo específicos y grupos de alto riesgo.⁽¹³⁾

3.3.4 Métodos de Farmacovigilancia Activa

- Estudios epidemiológicos

Permite establecer o confirmar la asociación entre la administración de un medicamento y la aparición de una determinada enfermedad o efecto grave, trabajando en amplios grupos de población.⁽¹¹⁾

- Ensayos clínicos

Se refiere a ensayos clínicos realizados después de aprobar un medicamento, diseñados especialmente para determinar la eficacia y los nuevos conocimientos sobre la inocuidad de un medicamento en poblaciones especiales. Son útiles para reevaluar o revisar un medicamento después de haber sido aprobado o cuando se sospecha de reacciones adversas de baja frecuencia que deben ser evaluadas a largo plazo.⁽¹¹⁾

- Sistemas de vigilancia hospitalaria

Son programas basados en la recolección detallada y sistemática de datos, de todos los efectos que pueden concebirse como inducidos por los medicamentos, en grupos bien definidos de población en ámbito hospitalario.⁽¹¹⁾

- Supervisión intensiva de pacientes hospitalizados

Se basan en la toma de datos de pacientes hospitalizados, mediante entrevistas y protocolos estructurados. Es un excelente indicador para fármacos de uso hospitalario y lógicamente no funciona para detección de efectos adversos producidos por la exposición prolongada. Por tal motivo, esta estrategia ha caído en desuso y en los últimos años la farmacovigilancia se ha centrado más en el

análisis de los motivos de ingresos en relación con el uso previo de medicamentos, antes de la hospitalización.⁽¹¹⁾

- Vigilancia de monitorización de eventos ligados a la prescripción

Monitorea todos los eventos clínicos asociados a los fármacos, particularmente los de reciente introducción, mediante una tarjeta verde. Su complejidad en su realización.⁽¹³⁾

- Análisis estadísticos vitales

Relaciona estadísticas de morbilidad y mortalidad con datos de consumo de fármacos. Su límite es la pobre consistencia para establecer relaciones de causalidad y principal ventaja es que permiten establecer hipótesis.⁽¹³⁾

- Estudios casos-control

Investigación con un grupo control que clasifica a los pacientes según presentan o no la RAM e indaga retrospectivamente la exposición al medicamento sospechoso, es útil para eventos raros. La ventaja es que, puede estudiar la asociación de una RAM con varios fármacos sospechosos, es relativamente económico y establece fuerza de asociación. El método se limita por ser sensible a múltiples sesgos, por ello la relación de causalidad establecidas dentro de este diseño de investigación son menos válidas.⁽¹³⁾

- Estudio de cohorte

Investigación con un grupo control, que clasifica a los pacientes según la exposición o no al fármaco (cohorte expuesta y no expuesta) y evalúa en cual grupo hay mayor incidencia de la RAM. Límite: alto costo de su realización, largo periodo de observación para evaluar los resultados. Ventaja: pueden evaluarse múltiples RAM, se mide incidencia de efectos indeseables, establece fuerza de asociación (RR).⁽¹³⁾

3.4 Especificaciones de seguridad

3.4.1 Especificaciones de seguridad no clínicas

- Toxicología o farmacología en animales

Toxicidad embriofetal (Interferencia con el desarrollo fetal): En estudios en animales se ha demostrado que la inhibición de la vía PDL1/PD-1 puede provocar el aumento del riesgo de rechazo mediado por el sistema inmunitario del feto en desarrollo, que provoca la muerte fetal.

Se evaluó órganos reproductores masculinos y femeninos de macacos cangrejeros en un estudio toxicidad de dosis repetidas de 26 semanas. La administración semanal de Atezolizumab a monos hembra de la dosis más alta probada provocó un patrón irregular de ciclos menstruales y una falta de nuevas formaciones de cuerpos lúteos en los ovarios. No hubo ningún efecto en los órganos reproductores masculinos de los monos.⁽¹⁴⁾

Asimismo, los datos de estudios con animales muestran que la inhibición de la vía PDL-1/PD-1 conlleva un riesgo potencial de interferencia con el desarrollo fetal, con el consecuente riesgo de daño y muerte fetal. Además, es conocido que las IG-1 (como Atezolizumab), atraviesan la barrera placentaria, teniendo la certeza de que el fármaco alcanzará el feto.

- Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de Carcinogenicidad para establecer el potencial carcinogénico de Atezolizumab.

- Mutagenicidad

No se han realizado estudios de mutagenicidad para establecer el potencial mutagénico de atezolizumab. Sin embargo, no se espera que los anticuerpos monoclonales alteren el ADN o los cromosomas.⁽¹⁵⁾

3.4.2 Exposición en ensayos clínicos

- Estudio clínico N°1: Estudio de Atezolizumab como monoterapia de primera línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico (B-F1RST).

Estudio de fase II que inició el 7 de mayo del 2019, su fecha de finalización es prevista para octubre de 2023 y su última actualización fue el 11 de mayo de 2023.

El estudio fue realizado en Italia por el grupo oncológico italiano de Ricerca Clínica, donde su objetivo principal era medir la carga mutacional del tumor sanguíneo (bTMB) y evaluar por diagnósticos basados en sangre si puede predecir un mejor resultado clínico con Atezolizumab.

En la parte experimental los participantes recibieron 1200 miligramos (mg) de Atezolizumab administrados por infusión intravenosa cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad, pérdida del beneficio clínico o toxicidad inaceptable (hasta un total de 2 años de tratamiento con Atezolizumab).⁽¹⁶⁾

El número total de participantes de referencia es de 152, de los cuales, la edad media en años es de 68,7, cabe mencionar, que 69 eran participantes de sexo femenino y, 83 de sexo masculino.

El estudio detalla que, los casos de muerte por cualquier causa, fueron 85/152, es decir, 55.92% de los participantes, asimismo, se describe que la cantidad de participantes que presentaron eventos adversos graves, fue de 81/152, es decir, 53.29%.

Por tanto, se han retomado los eventos adversos para los sistemas de órganos vascular y respiratorio, y se describen en el apartado de resultados.

- Estudio clínico N°2: Estudio de Atezolizumab como terapia neoadyuvante y adyuvante en el cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable (NSCLC) - Consorcio de mutación del cáncer de pulmón (LCMC3).

El estudio fue diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia del Atezolizumab neoadyuvante y adyuvante en participantes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

La terapia neoadyuvante consistió en dos ciclos de 21 días con Atezolizumab. Después de la cirugía, la terapia adyuvante consistió en hasta 12 meses de atezolizumab en participantes que demostraron un beneficio clínico con la terapia neoadyuvante. Todos los participantes que se sometieron a cirugía entraron en un período de vigilancia, que consistió en la recolección de muestras de sangre estandarizadas y tomografías computarizadas de tórax, por hasta 2 años. Todos los participantes fueron monitoreados por recurrencia de la enfermedad y supervivencia hasta 3 años después de la última dosis del fármaco del estudio.

El estudio inició el 20 de abril de 2017, se encuentra en estado activo, sin reclutamiento, la finalización de primera fase fue el 7 de mayo de 2020, la última actualización es el 21 de marzo de 2023 y se estima que finalice el 3 de mayo de 2024. El estudio se lleva a cabo en diferentes ciudades de Estados Unidos entre ellos están: California, Colorado, Connecticut, Florida, Georgia, entre otros.

El estudio fue realizado con 181 participantes, estudio de fase II, abierto, multicéntrico, de un solo brazo para investigar la eficacia y seguridad de Atezolizumab, se administró en forma de infusión intravenosa (IV) de 1200 miligramos (mg) el día 1 de cada ciclo de 21 días.

La edad media de los participantes es de 65,1 años; de los participantes 93 son de sexo femenino y 88 de sexo masculino; asimismo, se detalla que, 8 de ellos son hispanos, 159 no hispanos y 14 de los participantes no lo reportaron; y, el 80,1% de los participantes son de raza blanca.

Con un periodo de tiempo desde el primer fármaco del estudio hasta la fecha de corte de datos: 23 de octubre de 2020 (hasta aproximadamente 42 meses), la mortalidad por cualquier causa en este periodo es de 31/181 y la cantidad de pacientes que han presentado eventos adversos graves son 61/181.

3.4.3 Limitaciones de la base de datos de seguridad humana

Según la ficha técnica del producto biotecnológico los pacientes con las siguientes condiciones fueron excluidos de los ensayos clínicos:

Antecedentes de enfermedad autoinmune, antecedentes de neumonitis, metástasis cerebrales activas, VIH, infecciones por hepatitis B o hepatitis C, enfermedad cardiovascular significativa y pacientes con una hematología inadecuada o con una función alterada de órgano. Los pacientes que habían recibido una vacuna viva atenuada, dentro de los 28 días previos a la entrada en el estudio; agentes inmunoestimuladores sistémicos dentro de las 4 semanas previas a la entrada en el estudio o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas previas a la entrada en el estudio, tratamiento con antibióticos orales o intravenosos en las dos semanas previas al inicio del estudio.⁽¹⁹⁾

3.4.4 Poblaciones no estudiadas en fase de pre-aprobación

- Población pediátrica

No se ha estudiado la efectividad y seguridad de este fármaco en población pediátrica ni adolescente, no hay datos dada la naturaleza de la patología (CPNM), por lo que la EMA ha eximido al fabricante de analizar este subgrupo poblacional.

Se debe de tomar en cuenta que en pacientes menores de 15 años los tumores pulmonares son infrecuentes. La gran mayoría de las masas pulmonares son de origen no neoplásico, correspondiendo a procesos inflamatorios o

malformaciones, lo cual, no requiere de una atención médica con Atezolizumab (Tecentriq).⁽²⁰⁾

- Mayores de 65 años

Aunque no se han realizado estudios específicos, los análisis de farmacocinética poblacional no muestran diferencias clínicamente significativas.

- Mujeres embarazadas o lactantes

No se debe usar durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer precise tratamiento con Atezolizumab. No hay datos relativos al uso de Atezolizumab en mujeres embarazadas. No se realizaron estudios sobre el desarrollo y la reproducción con Atezolizumab. Sin embargo, estudios en animales han demostrado que puede conducir el rechazo inmune del feto en desarrollo.

Se desconoce si Atezolizumab se excreta en la leche materna. Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal y se espera que esté presente en la leche de los primeros días y en bajos niveles después.⁽²¹⁾

- Insuficiencia renal

Aunque no se han realizado estudios específicos, los análisis de farmacocinética poblacional no mostraron diferencias clínicas importantes entre pacientes con daño renal nulo (>90 mL/min/1.73 m²; n=140), leve (60-89 mL/min/1.73 m²; n=208) y moderado (30-59 mL/min/1.73 m²; n=116). Sólo se conocen datos de 8 pacientes con daño renal severo, con lo que no se puede tener certezas en este subgrupo.

- Insuficiencia hepática

Aunque no se han realizado estudios específicos, los análisis de farmacocinética poblacional no mostraron diferencias clínicas importantes entre pacientes con daño hepático nulo (bilirrubina y AST \leq LSN, n= 401) y leve (bilirrubina \leq LSN y

AST > LSN o bilirrubina > 1.0 x to 1.5 x LSN y cualquier AST, n= 71). No hay datos en pacientes con daño hepático moderado o grave.

- Diferencias étnicas

Sin efectos en la farmacocinética. Sin embargo, la ficha técnica describe para los pacientes de raza asiática, debido al aumento de toxicidades hematológicas observadas en los pacientes asiáticos durante el estudio IMpower150, recomienda una dosis de inicio de paclitaxel de 175 mg/m² cada tres semanas.⁽²¹⁾

- Estado general

Los pacientes con ECOG performance status ≥ 2 fueron excluidos de los ensayos clínicos. Este punto que pudiera parecer una limitación a priori no lo es tanto, ya que las guías de práctica clínica desaconsejan cualquier tratamiento quimioterápico de segunda línea en esta situación clínica. No hubo diferencias significativas entre los pacientes con ECOG 0 y 1.

3.4.5 Eventos Adversos/Reacciones Adversas a Medicamentos

3.4.5.1 Riesgos importantes

A continuación, se muestra la cantidad de casos que han presentado los pacientes que han sido tratados con Atezolizumab, como evidencia que vincula al fármaco con el riesgo de sufrir cada una de las RAM enlistadas, esto con base en los datos que ha presentado el fabricante por medio de la ficha técnica. La ficha técnica muestra los resultados obtenidos en los estudios clínicos realizados en pacientes que fueron tratados con Atezolizumab en monoterapia, el total de participantes para el estudio es de 4,349 (FT). Se presenta en la Tabla N° 2 los datos extraídos de las notificaciones por medio de VigiLyze y datos de un estudio extra que destaca aspectos para el uso seguro y eficaz de Atezolizumab con un total de 2,616 participantes.⁽¹⁴⁾

Tabla N°2. Riesgos importantes identificados reportados en la base de datos VigiLyze y datos de un estudio de Ficha Técnica de Atezolizumab.(14)

SOC	PT	Recurren- cia	Datos ficha técnica		VigiLyze	Estudio sobre el uso seguro y eficaz	
Trastornos hepato biliares	Hepatitis	Frecuente	(75/4.349)	1,7%	137	(48/2616)	1.8%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonitis	Frecuente	(130/4.349)	3%	428	(83/2616)	3%
Trastornos Gastrointestinales	Colitis	Frecuente	(50/4.349)	1,1%	228	(26/2616)	1%
	Pancreatitis	Poco frecuente	(32/4.349)	0,7%	58	incidencia menor al 1%.	
Trastornos Endocrinos	Hipotiroidismo	Frecuente	(331/4.349)	7,6%	304	(128/2616)	4.9%
	Hipertiroidismo	Frecuente	(93/4.349)	2,1%	189	(21/2616)	0.8%
	Insuficiencia suprarrenal	Frecuente	(21/4.349)	0,5%	75	-	

Tabla N°2 (Continuación)

	Diabetes mellitus	Poco frecuente	(20/4.349)	0,5%	28	(7/2616)	0.3%
	Hipofisitis	Raro	(4/4.349)	< 0,1%	37	-	
Trastornos del Sistema Nervioso	Síndrome de Guillain-Barré	Poco frecuente	(6/4.349)	0,1%	30	-	
	Síndrome miasténico /miastenia gravis	Rara	(1/4.349)	< 0,1%	9	-	
	Meningo-encefalitis	Poco frecuente	(184/4.349)	0,4%	1	-	
Trastornos Cardíacos	Miocarditis	Raro	(3/4.349)	< 0,1%	83	-	
Trastornos renales y urinarios	Nefritis	Poco frecuente	(10/4.349)	0,2%	46	(1/2616)	< 0.1%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Miositis	Poco frecuente	(20/4.349)	0,5%	55		
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones relacionadas con la perfusión	Frecuente	Eventos que ocurren durante o dentro del primer día después de la perfusión, pueden incluir fiebre, escalofríos, dificultad para respirar y enrojecimiento.				

SOC: Trastorno hepatobiliares

-PT: Hepatitis

Es catalogada como RAM frecuente. La evidencia que vincula el riesgo de Atezolizumab con hepatitis proviene de diversas fuentes, entre ellos, datos de ensayos clínicos descritos por el fabricante en la ficha técnica, donde indica que se produjo hepatitis en 1,7% (75/4,349) de los pacientes que son tratados con Atezolizumab en monoterapia; para los cuales describe que dos pacientes experimentaron acontecimiento mortal.⁽¹⁹⁾

Asimismo, se verificaron los datos de un estudio que destaca aspectos para el uso seguro y eficaz de Atezolizumab, su información detalla que Atezolizumab causó hepatitis mediada por el sistema inmunitario en 1.8% (48/2,616) de los pacientes que recibieron Atezolizumab en monoterapia.⁽¹⁴⁾

Retomando los datos de la plataforma VigiLyze, se observa que 137 pacientes han notificado haber sufrido este evento adverso, dicha información se presenta en la Tabla N°2.

SOC: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

PT: Neumonitis

Los estudios comprueban que uno de los riesgos vinculados al uso de Atezolizumab es la neumonitis. Esta RAM es catalogada como frecuente, puede llegar a afectar a 1 de cada 10 pacientes.

La ficha técnica indica que, en los ensayos clínicos se han observado casos de neumonitis, en los cuales se incluyen casos mortales. Según los estudios realizados por el fabricante, se produjo neumonitis en el 3% (130/4,349) de los pacientes que recibieron Atezolizumab en monoterapia. De los 130 pacientes, dos experimentaron acontecimiento mortal.⁽¹⁹⁾

Otro estudio demuestra que se produjo neumonitis mediada por el sistema inmunitario en el 3 % (83/2616) de los pacientes que recibieron Atezolizumab (Tecentriq) en monoterapia, incluidas reacciones adversas mortales (<0.1 %).⁽¹⁴⁾

SOC: Trastornos Gastrointestinales

PT: Colitis

Reacción Adversa a Medicamento catalogada frecuente. Se presenta con diarrea, dolor abdominal y hemorragia gastrointestinal (GI) inferior.

La ficha técnica indica que se produjo colitis en 1,1% (50/4,349) de los pacientes que recibieron Atezolizumab en monoterapia.

Otro estudio detalla que Atezolizumab en monoterapia produjo colitis mediada por el sistema inmunitario en el 1 % (26/2616) de los pacientes que recibieron Atezolizumab en monoterapia.⁽¹⁴⁾

La base de datos indica que 228 pacientes tratados con Atezolizumab han notificado dicho evento adverso, información que se presenta en la Tabla N°1.

SOC: Trastornos Gastrointestinales

PT: Pancreatitis

RAM poco frecuente. En los ensayos clínicos con Atezolizumab realizados por el fabricante, se observaron casos de pancreatitis, incluyendo aumentos de los niveles séricos de amilasa y lipasa.

Los resultados del estudio detallan que se produjo pancreatitis, incluida la elevación de amilasas y lipasas, en el 0,7% (32/4,349) de los pacientes que recibieron Atezolizumab en monoterapia. ⁽¹⁹⁾

3.4.5.2 Riesgos potenciales

- Toxicidad embriofetal

Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD-L1/PD-1 en modelos marinos de preñez puede conducir a un rechazo relacionado con el sistema inmunitario del feto en desarrollo, lo que resulta en la muerte fetal. Estos resultados indican un riesgo potencial, basado en su mecanismo de acción, de que la administración de Atezolizumab durante el embarazo pueda causar daño fetal, incluido un aumento en las tasas de aborto o muerte fetal. Se sabe que las inmunoglobulinas humanas G1 (IgG1) atraviesan la barrera placentaria y Atezolizumab es una IgG1; por lo tanto, Atezolizumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo.⁽¹⁵⁾

- Inmunogenicidad

Desarrollo de anticuerpos antidrogas (ADAS): En múltiples estudios de fase II y III, entre el 13,1 % y el 54,1 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos antidrogas (ADA) emergentes del tratamiento.

Los pacientes que desarrollaron ADA emergentes del tratamiento tendieron a tener características generales de salud y enfermedad más deficientes al inicio del estudio.

Los desequilibrios en las características de salud y enfermedad al inicio del estudio pueden confundir la interpretación de los análisis de farmacocinética (PK), eficacia y seguridad.

Se realizaron análisis exploratorios ajustando los desequilibrios en las características iniciales de salud y enfermedad para evaluar el efecto de ADA en la eficacia. Estos análisis no excluyeron la posible atenuación del beneficio de la eficacia en pacientes que desarrollaron ADA en comparación con pacientes que

no desarrollaron ADA. La mediana del tiempo hasta el inicio de la ADA osciló entre 3 y 5 semanas.

En conjuntos de datos agrupados para pacientes tratados con monoterapia con Atezolizumab (N=3460) y con terapias combinadas (N= 2285), se observaron las siguientes tasas de eventos adversos (EA) para la población con ADA positivo en comparación con la población con ADA negativo: respectivamente: EA de grado 3-4 45,9 % frente a 39,1 %, eventos adversos graves (SAE) 39,4 % frente a 33,0 %, EA que llevaron a la suspensión del tratamiento 8,4 % frente a 7,7 % (para monoterapia); AA de grado 3-4 63,9 % frente a 60,9 %, SAE 43,9 % frente a 35,6 %, AA que provocaron la suspensión del tratamiento 22,8 % frente a 18,4 % (para terapia combinada). Sin embargo, los datos disponibles no permiten sacar conclusiones firmes sobre los posibles patrones de reacciones adversas a los medicamentos.⁽¹⁵⁾

3.4.6 Interacciones indefinidas y potenciales, fármaco-fármaco

Dentro del tratamiento con Atezolizumab se pueden presentar situaciones en las cuales las interacciones entre medicamentos pueden generar complicaciones, las cuales pueden ocasionar interferencias con el tratamiento que se está llevando a cabo, una reacción medicamentosa puede ocasionar interferencias en la forma en cómo actúa el fármaco o podría desencadenar ciertas reacciones adversas.

Se ha elaborado una lista de los medicamentos que tienen registro sanitario en El Salvador con los cuales el fármaco Atezolizumab presenta interacciones farmacológicas y en algunos casos causa reacciones adversas.

Los fármacos que pueden incrementar el riesgo o la gravedad de la metahemoglobinemia al interactuar con Atezolizumab son:⁽²²⁾

- Articaína
- Benzocaína
- Bupivacaína
- Cocaína

- Difenhidramina
- Lidocaína
- Capsaicina
- Meloxicam
- Levobupivacaína
- Tetracaína.

Los fármacos que pueden incrementar el riesgo o la gravedad de los efectos adversos cuando interactúan con Atezolizumab son:(22)

- Casirivimab
- Dulaglutida
- Imdevimab
- Infliximab
- Ocrelizumab
- Palivizumab
- Omalizumab
- Pembrolizumab
- Ranibizumab
- Pertuzumab

El fármaco que puede aumentar el riesgo o la gravedad de la trombosis cuando se da la interacción con Atezolizumab es: Eritropoyetina.

Los fármacos que pueden generar un incremento en las actividades trombogénicas de Atezolizumab son:(22)

- Estrógenos conjugados
- Estradiol
- Valerato de estradiol
- Etinilestradiol.

3.4.7 Epidemiología

En todo el mundo, el cáncer de pulmón es el segundo tipo de cáncer más diagnosticado, representando el 18% del total de muertes por cáncer en el año 2020.

Según datos de la página web de la OPS, en la Región de las Américas, entre los tipos de cáncer diagnosticados, con mayor frecuencia en los hombres se

encuentra el cáncer de pulmón con un 11.7%, seguido por el cáncer de próstata (8.6%), colorrectal (10,2%) y vejiga (5,9%).

En las mujeres, los datos se distribuyen de la siguiente manera: cáncer de mama (30,7%), pulmón (10,3%), colorrectal (9,6%) y cuerpo uterino (6,4 %). Destacando de dicha información, que en los hombres existe mayor incidencia de cáncer de pulmón.⁽²³⁾

Aunado a esto, se detalla los tipos de cáncer con las tasas más elevadas de mortalidad, en los hombres son: cáncer de pulmón con un 20,6%, próstata (14,5%), colorrectal (10,6%), páncreas (7,0%) e hígado (6,6%).

Y para las mujeres: cáncer de pulmón con 18,4%, mama (17,5%), colorrectal (10,6%) y páncreas (7,2%). Por tanto, según las estadísticas, el cáncer de pulmón es la mayor causa de muerte por cáncer en ambos sexos.⁽²³⁾

Para El Salvador es la octava causa de cáncer en ambos sexos con una mortalidad que llega al sexto lugar.

Según los datos del Diagnóstico situacional de cáncer en El Salvador, de los 19,122 casos reportados para el quinquenio de 2009 - 2013, cáncer de pulmón representó el 5.2 % de todos los casos; con una mayor frecuencia en el sexo masculino, a predominio de quinta a séptima década de vida.⁽²⁴⁾

3.4.8 Efectos de clase farmacológica

- Reacción a la infusión

Algunas personas pueden presentar una reacción a la infusión mientras reciben este medicamento, la cual se podría manifestar en forma de alergia que podría incluir fiebre, escalofríos, enrojecimiento del rostro, irritaciones de la piel, picazón, mareos, respiración sibilante y respiración entrecortada.⁽²⁵⁾

- Reacciones autoinmunes

Al dirigirse a las proteínas que fungen como puestos de control, estos medicamentos eliminan las barreras de protección propias del sistema inmunológico. En ocasiones el sistema inmunológico responde al atacar a otras partes del cuerpo, lo cual puede ocasionar graves problemas que incluso podrían ser letales sobre algunos órganos como pulmones, hígado, glándulas hormonales y riñones, entre otros.⁽²⁵⁾

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1 Tipo de estudio

Estudio Observacional: La investigación solo se limitó a observar el fenómeno con datos reportados en la página web VigiLyze.

Descriptivo: los datos que intervienen son utilizados para describir casos reportados de RAM al usar Atezolizumab.

Retrospectivo: El inicio del estudio es posterior a los hechos estudiados, el periodo de investigación de las reacciones adversas notificadas del fármaco Atezolizumab comprende desde el año 2017 hasta el 15 de noviembre del año 2022, realizando la propuesta del plan de farmacovigilancia desde junio a diciembre del 2022.

4.2 Tipo de investigación

Investigación Bibliográfica: Se da respuesta, al problema a través de un enfoque teórico, el cual se fundamenta en una exhaustiva investigación bibliográfica.

Se realizaron búsquedas en OPEN ACCESS, Google académico, PubMed, Clinical trials, Science Direct, Portal web El Sevier, CBUES, Drugbank, Sociedad Americana de Cáncer (Página web), Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NIH), Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), VigiAcces, VigiLyze, Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), portal web de la Dirección Nacional de Medicamento (DNM), entre otros.

CAPITULO V

RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.1 Resultados de la base de datos

Tras recibir la autorización de comercialización, tanto el fabricante como las autoridades correspondientes se han dado a la tarea de vigilar la relación riesgo/beneficio de dicho fármaco, esto a través de notificaciones de reacciones adversas y de estudios clínicos post-autorización.⁽²⁶⁾

Por lo tanto, se realizó una búsqueda de información en el sitio web VigiLyze obteniendo los siguientes resultados:

De la base de datos VigiLyze se destaca que, hasta la fecha 15 de noviembre de 2022 se han recibido 12,643 notificaciones de casos de eventos adversos por Atezolizumab, donde se puede observar que la población que más ha notificado se encuentra entre las edades de 45 a 64 años con un 29.7%, de igual forma se registran un gran número de notificaciones en el grupo etario de 65 a 74 años con 27.5%, haciendo un 57.2% representado un poco más de la mitad del sector de la población que ha notificado.

Esto puede deberse, a que este tipo de cáncer ocurre principalmente en las personas de edad avanzada, donde la mayoría de las personas diagnosticadas con cáncer de pulmón tienen 65 años o más; un número muy pequeño de personas diagnosticadas tienen menos de 45 años. Además, el grupo que menos ha presentado notificaciones es el de 18 a 44 años con el 4.3%. Esto se observa de forma gráfica en la Figura N°4.

Según la Figura N°4 los grupos etarios anteriormente mencionados con mayor afectación de padecer reacciones adversas a Atezolizumab podrían deberse a diferentes factores, entre ellos están: la calidad de vida, la alimentación, el sistema de salud al que asisten y esto a su vez dependerá del país de donde provenga la notificación, entre muchos factores más.

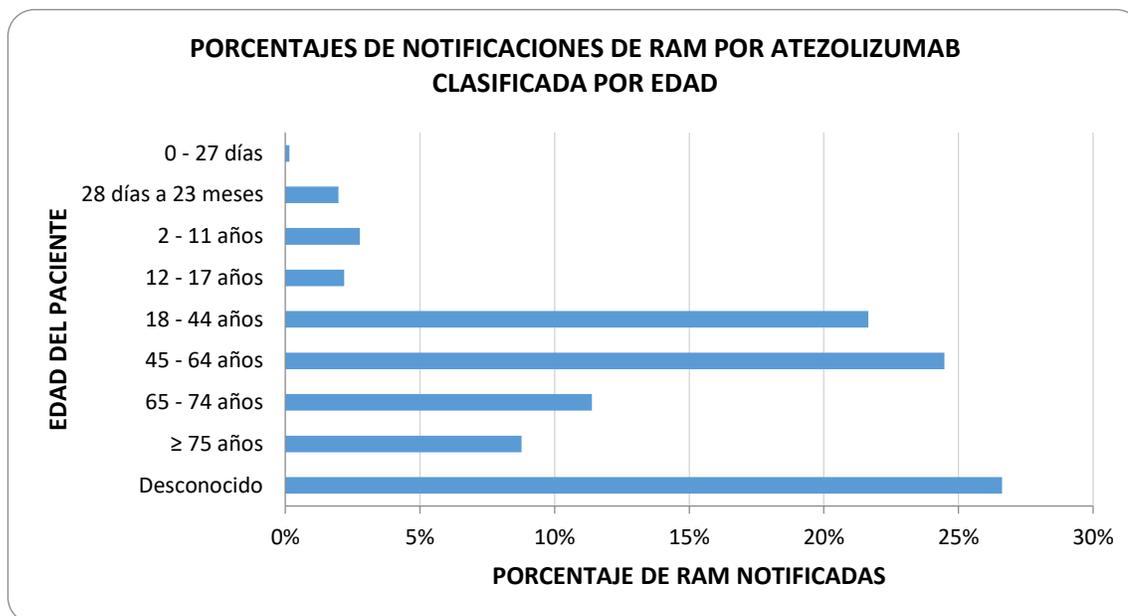


Figura N°4 Se representa el porcentaje de notificaciones de Reacción Adversa a Medicamento obtenidas ante el uso de Atezolizumab en relación con los grupos etarios. (17)

Si las notificaciones se separan por sexo como lo muestra la Figura N°5, el sector más es afectado es el sexo masculino, esto según los casos que se notifican a la base de datos VigiLyze, pero según la Sociedad Americana de Cáncer en general, la probabilidad de que un hombre padezca de cáncer de pulmón en el transcurso de su vida es de aproximadamente de 1 en 15; para una mujer, el riesgo es de 1 en 17.(27)

Una nota publicada por el portal web BBC NEWS MUNDO en diciembre de 2014, muestra que según una investigación de la Universidad de Uppsala (Suecia) los hombres que fuman experimentan un mayor número de mutaciones en las células y pérdida del cromosoma “Y” en la sangre, que los no fumadores. Esa pérdida de cromosomas “Y” ha sido vinculada en el pasado a una menor expectativa de vida y a un incremento de cáncer, incluido el de pulmón.

Además, Lars Forsberg, de la Universidad de Uppsala expreso “Ahora hemos probado si hay factores del modo de vida o clínicos que podrían estar vinculados a la perdida de este cromosoma”. (28)

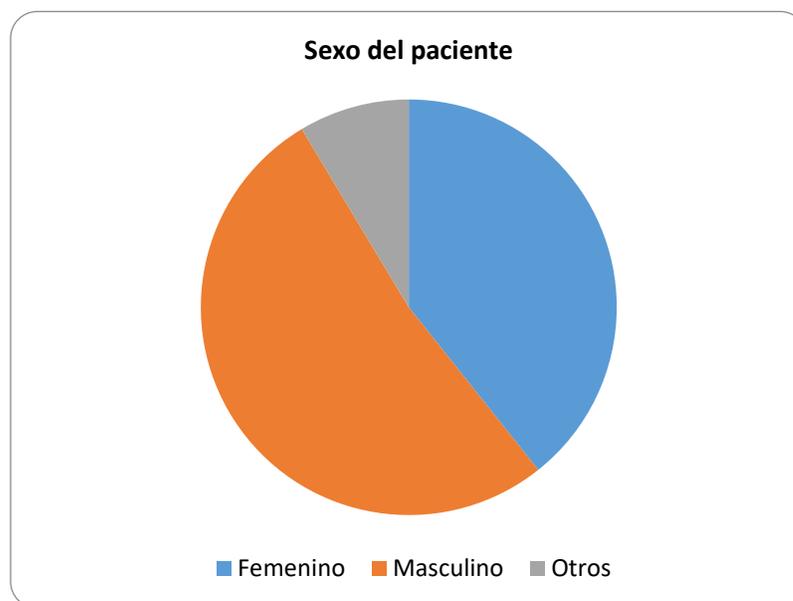


Figura N°5 Se presentan las notificaciones de reacción adversa clasificadas por género. (17)

Con respecto a lo anterior podemos relacionar que en estudios realizados con el fármaco Atezolizumab en la mayoría de los casos se observa un mayor porcentaje de participación por parte del sexo masculino en dichos estudios, los cuales se encuentran publicados en la página web clinicaltrials.gov.

En la Figura N°6 se reflejan aquellos países que más reportan o notifican, entre ellos Estados Unidos con un 31.2%, Francia reporta un 8%, India ha registrado un 7.4% de notificaciones, Reino unido reporta un 6%. Esto es debido a que son países desarrollados donde se le imparte al paciente la responsabilidad de notificar cualquier evento o reacción adversa con uso de cualquier medicamento,

para el caso aquellos medicamentos biotecnológicos que se encuentran en auge en el mercado en las últimas décadas.

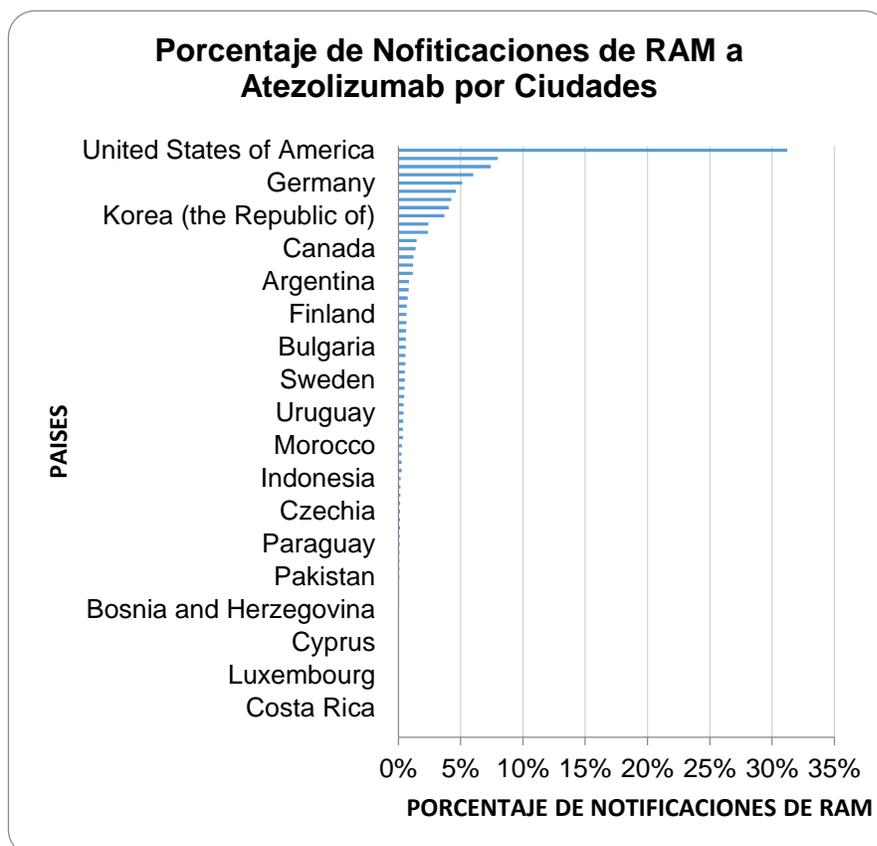


Figura N°6 Se representan los porcentajes de reportes sobre reacciones adversas al medicamento biotecnológico por país. (17)

Según el diccionario MedDRA la clasificación de órganos y sistemas en las que se presentan las reacciones adversas más relevantes en los estudios clínicos o aquellos casos en los que se aplicó el medicamento biotecnológico, para la investigación que se ha realizado, dicho fármaco es Atezolizumab y se encuentran: trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos,

a su vez también se encuentran los trastornos de la sangre y del sistema linfático. Los cuales se reflejan en la Figura N°7.

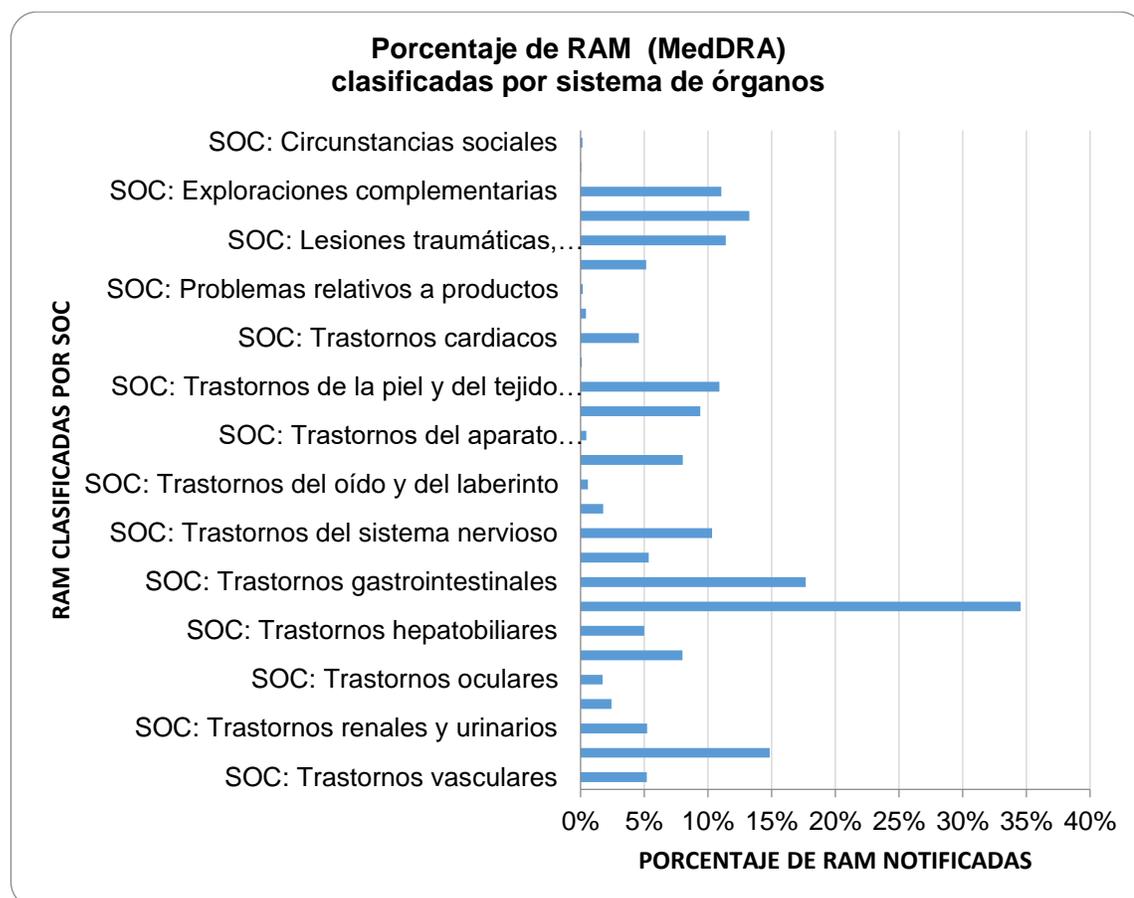


Figura N°7 Resultados de porcentajes de reacciones adversas según MedDRA clasificados por sistemas de órganos. (17)

A su vez, MedDRA describe los términos preferentes que son mayormente reportados mediante las notificaciones siendo el primero la muerte con 7.1%, el uso del medicamento fuera de indicación con el 7%, entre las RAM relacionados al sistema respiratorio están:

- Fatiga con un 5.3%
- Disnea 3.6%

- Neumonitis con 3.4%
- Neumonía 3.3%
- Dolor torácico
- Embolia pulmonar y derrame pleural con 0.9% respectivamente
- El fallo respiratorio presenta un 0.8% de notificaciones,
- Trastorno e pulmón 0.3%
- Metástasis de pulmón y neoplasia maligna de pulmón con 0.2% y
- Cáncer de pulmón de células no pequeñas y células pequeñas con el 0.1%.

Se observa que los porcentajes de RAM para el sistema de órganos son cifras menores y el cáncer de pulmón no microcítico de células no pequeñas representa el porcentaje menor.

Además, algunas RAM que afectan al sistema circulatorio son:

- Neutropenia (reducción del recuento de neutrófilos sanguíneos) 1.9%
- Trombocitopenia (reducción de plaquetas en sangre) 1.7%
- Neutropenia febril 1.6%
- Hiponatremia (concentración de sodio en sangre es baja) 1.3%
- Enfermedad pulmonar intersticial y recuento de neutrófilos disminuidos con 1.2%, el recuento de plaquetas disminuido con 1.1%
- Hipocalcemia (calcio en sangre es bajo) 0.9%
- Recuento de leucocitos disminuidos y creatinina en sangre elevada con 0.8%
- Fibrilación auricular y miocarditis 0.7% cada una
- Hiperglucemia con un 0.6%
- Pancitopenia (glóbulos rojos, blancos y plaquetas son más bajos de lo normal) 0.5%

5.2 Especificaciones de seguridad: casos clínicos

Se realizaron los análisis con respecto a los casos clínicos expuestos anteriormente en las especificaciones de seguridad del fármaco Atezolizumab, enfocándonos en los eventos adversos para los sistemas de órganos vascular y respiratorio, detallando los resultados del caso clínico N° 2 “Estudio de Atezolizumab como monoterapia de primera línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico (B-F1RST)” en la tabla siguiente:

Tabla N°3 Porcentaje de pacientes que reportaron eventos adversos graves referentes a los sistemas de órganos de interés.(16)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Insuficiencia respiratoria aguda † †	5/152 (3,29%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica † †	1/152 (0,66%)
Disnea † †	14/152 (9,21%)
Hemoptisis † †	1/152 (0,66%)
Hipoxia † †	1/152 (0,66%)
Derrame pleural † †	1/152 (0,66%)
Aspiración de neumonía † †	1/152 (0,66%)
Neumonitis † †	7/152 (4,61%)
Neumotórax † †	1/152 (0,66%)
Oclusión de la arteria pulmonar † †	1/152 (0,66%)
Embolia pulmonar † †	5/152 (3,29%)
Hemorragia pulmonar † †	3/152 (1,97%)
Insuficiencia respiratoria † †	3/152 (1,97%)
Trastornos vasculares	
Embolia † †	1/152 (0,66%)
Hipotensión † †	1/152 (0,66%)
Embolia periférica † †	1/152 (0,66%)
Isquemia periférica † †	1/152 (0,66%)

Se seleccionaron los eventos adversos graves que presentaron los participantes del caso clínico N°1, referentes a los sistemas de órganos vascular y respiratorio, excluyendo los eventos adversos ya informados por el fabricante del fármaco.

Tabla N°4 Eventos adversos de los cuales existen notificaciones en la base de datos VigiLyze.⁽¹⁷⁾

Reporte de términos preferentes (MedDRA)	Cantidad	Porcentaje
PT: Embolia pulmonar	110	0.9%
PT: Hemoptisis	58	0.5%
PT: Insuficiencia respiratoria aguda	33	0.3%
PT: Embolia	45	0.4%

A continuación, se detallan los eventos adversos seleccionados y han sido divididos por sistema de órganos y a su vez, subdivididos por termino preferente, de los cuales se establece una posible relación fármaco- evento adverso.

SOC: trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

PT: Insuficiencia respiratoria aguda

En la Tabla N°3, se observa que durante el estudio 5/152 participantes presentaron dicho evento adverso grave, aunado a esto, al revisar la base de datos, tal como ha sido detallado en la Tabla N°4, se observa que 33 pacientes han notificado insuficiencia respiratoria aguda, por lo tanto, se establece una posible relación con el Atezolizumab.

PT: Hemoptisis

El estudio describe solamente 1 caso de hemoptisis, detallado en la Tabla N°3 sin embargo, el resumen de las características del Atezolizumab, describe dicho evento adverso en terapia combinada.

De manera que, se encuentran otros eventos adversos clínicamente significativos que se observaron con mayor frecuencia en el brazo con atezolizumab,

bevacizumab, paclitaxel y carboplatino fueron epistaxis, hemoptisis, accidente cerebrovascular, incluidos eventos mortales y al verificar las notificaciones de la base de datos, como se presenta en la Tabla N°4, se encontraron 58 notificaciones, por tanto, se establece posible relación Atezolizumab-evento adverso.

PT: Embolia Pulmonar

Según datos de la Tabla N°3, la cantidad de participantes que presentaron como evento adverso es de 5/152, y, al realizar la comparación con la base de datos según Tabla N°4, la cantidad de notificaciones recibidas para dicho evento adverso es de 110, por tanto, se establece posible relación fármaco-evento adverso.

SOC: Trastornos Vasculares

PT: Embolia

El estudio detalla que 1/152 participantes presentaron embolia como evento adverso del medicamento, como se presenta en la Tabla N°3. Sin embargo, la posible relación con el fármaco se determina de la cantidad de notificaciones recibidas en la base de datos, la cual expone que 45 pacientes han presentado el evento, tal como se presenta en la Tabla N°4.⁽¹⁶⁾

Para el caso clínico N°2, se analiza el estudio de atezolizumab como terapia neoadyuvante y adyuvante en el cáncer de pulmón de células no pequeñas reseccable (NSCLC) - Consorcio de mutación del cáncer de pulmón (LCMC3):

Tabla N°5 Eventos adversos graves para los sistemas de órgano de interés relacionados al caso clínico N° 2.(18)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Insuficiencia respiratoria aguda † 1	1/181 (0,55%)	1
Fístula broncopleuraleal † 1	1/181 (0,55%)	1
Disnea † 1	5/181 (2,76%)	5
Hemoptisis † 1	2/181 (1,10%)	2
Hemotórax † 1	1/181 (0,55%)	1
Hipoxia † 1	2/181 (1,10%)	2
Derrame pleural † 1	1/181 (0,55%)	1
Neumonitis † 1	7/181 (3,87%)	8
Neumotórax † 1	3/181 (1,66%)	3
Fuga de aire pulmonar † 1	3/181 (1,66%)	3
Embolia pulmonar † 1	1/181 (0,55%)	1
Hemorragia pulmonar † 1	1/181 (0,55%)	1
Dificultad respiratoria † 1	1/181 (0,55%)	1
Insuficiencia respiratoria † 1	2/181 (1,10%)	2
Disfunción de las cuerdas vocales † 1	1/181 (0,55%)	1
Trastornos vasculares		
Hipotensión † 1	1/181 (0,55%)	1

Los eventos adversos graves que se observan en la Tabla N°5, permiten a su vez visualizar eventos adversos comunes al caso clínico N°1, como la insuficiencia respiratoria aguda, hemoptisis y embolia pulmonar.

La Tabla N°6 muestra mayor cantidad de participantes que han presentado eventos adversos, muchos de estos son los ya conocidos y reportados por el fabricante en el resumen de características, el resto han sido determinados durante el estudio clínico, la tabla muestra los trastornos respiratorios y trastornos vasculares, siendo los sistemas de órganos de interés, refleja la cantidad de participantes y el porcentaje.

Tabla N°6 Eventos adversos considerados no graves para el caso clínico N°2.(18)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos † †	35/181 (19,34%)	39
Disnea † †	41/181 (22,65%)	44
Hipoxia † †	10/181 (5,52%)	11
Congestión nasal † †	12/181 (6,63%)	14
Derrame pleural † †	10/181 (5,52%)	10
Neumotórax † †	12/181 (6,63%)	12
Tos productiva † †	10/181 (5,52%)	12
Sibilancias † †	11/181 (6,08%)	13
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca † †	18/181 (9,94%)	19
Prurito † †	26/181 (14,36%)	28
Erupción maculopapular † †	15/181 (8,29%)	21
Trastornos vasculares		
Hipertensión † †	13/181 (7,18%)	15
Hipotensión † †	12/181 (6,63%)	12

Para el análisis del estudio clínico se seleccionaron los eventos adversos fuera de la Ficha Técnica de Medicamento y de los cuales existen notificaciones en la base de datos.

SOC: trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

PT: Neumotórax⁽¹⁸⁾

La cantidad de participantes que ha presentado el evento adverso es de 12/181, retomado de la Tabla N°4, entre los eventos adversos graves se presentó un caso, aunado a esto, en el estudio clínico número 1, en la Tabla N°3, también se presentaron 1/152.

La base de datos indica que 26 pacientes han presentado dicho evento adverso. Cabe destacar que, dicho padecimiento puede ser causado por la misma enfermedad, ya que el cáncer de pulmón como tal, provoca daño al tejido pulmonar, sin embargo, requiere de una mayor investigación para determinar la posible asociación con el fármaco.

PT: Derrame Pleural

Se presentaron 10/181 casos⁽¹⁸⁾, la ficha técnica de medicamento indica que se han incluido notificaciones sobre dicho evento adverso, y la base de datos presenta 102 notificaciones de pacientes que lo han padecido. Asimismo, en el estudio clínico N°1, en la Tabla N°7 se puede observar 1/152 que presentó el evento adverso en cuestión, por tanto, se establece una posible relación fármaco-evento adverso.

Tabla N°7 Datos de VigiLyze para eventos adversos de interés en estudio clínico número 2.⁽¹⁷⁾

Reporte términos preferentes (MedDRA)	Cantidad	Porcentaje
PT: Neumotórax	26	0.2%
PT: Derrame pleural	109	0.9%

5.3 Propuesta de plan de Farmacovigilancia

Luego de toda la investigación teórica y el análisis de los estudios clínicos en base a la información plasmada de las especificaciones de seguridad del Atezolizumab, se plantea a continuación el Plan de Farmacovigilancia.

5.3.1 Resumen de problemas de seguridad en curso

5.3.1.1 Riesgos importantes identificados

Atezolizumab en monoterapia: efectos adversos en ensayos clínicos.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.⁽⁶⁾

- Fiebre
- Nauseas
- Vómitos
- Fatiga
- Picor en la piel
- Diarrea
- Dolor en articulaciones
- Erupciones

- Pérdida de apetito
- Dificultad para respirar
- Infección del tracto urinario
- Dolor de espalda

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes.⁽⁶⁾

- Hepatitis
- Neumonitis: Inflamación en los pulmones.
- Colitis
- Hipotiroidismo e hipertiroidismo
- Hipoxia
- Hipocalcemia: bajos niveles de potasio o sodio (hiponatremia)
- Hipotensión
- Reacciones alérgicas (reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad o anafilaxia)
- Inflamación de los intestinos
- Elevación de glucosa en sangre
- Rinofaringitis
- Piel seca poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes.⁽⁶⁾
- Diabetes tipo I (incluyendo Cetoacidosis diabética)
- Entumecimiento o parálisis (signos del síndrome Guillain-Barré)
- Miositis

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes.⁽⁶⁾

- Hipofisitis
- Miocarditis
- Síndrome Miasténico/Miastenia gravis, enfermedad que puede causar debilidad muscular
- Inflamación de la glándula pituitaria situada en la base del cerebro
- Uveítis: Inflamación en los ojos

5.3.1.2 Riesgos potenciales importantes

- Toxicidad Embriofetal

Según el mecanismo de acción de Atezolizumab, puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles sobre el uso de Atezolizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD-L1/PD-1 pueden aumentar el riesgo de rechazo del feto en desarrollo relacionado con el sistema inmunológico y provocar la muerte fetal.⁽²⁹⁾

- Inmunogenicidad

Capacidad que tiene el medicamento biológico de generar respuestas inmunes, por ejemplo, eventos adversos o problemas en la efectividad del medicamento. La efectividad puede disminuir cuando se generan anticuerpos frente al medicamento biológico que neutralizan su acción o aceleran su eliminación.⁽³⁰⁾

En el estudio de desarrollo de anticuerpos antidrogas (ADAS). En múltiples estudios de fase II y III, entre el 13,1% y el 54,1% de los pacientes desarrollaron ADA éstos reaccionaron con características generales de salud y enfermedad deficientes al inicio del estudio.

Se realizaron análisis exploratorios ajustando los desequilibrios en las características, análisis no excluyeron la posible atenuación del beneficio de la eficacia en pacientes que desarrollaron ADA en comparación con pacientes que no desarrollaron ADA. Sin embargo, los datos disponibles no permiten sacar conclusiones firmes sobre los posibles patrones de reacciones adversas a los medicamentos.⁽¹⁵⁾

5.3.1.3 Información importante faltante

Debido a que la Ficha Técnica de Medicamento de Atezolizumab no reporta casos relacionados a Sarampión, por lo tanto, se analiza el siguiente estudio.

Ensayo de viroterapia contra el sarampión en combinación con Atezolizumad en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico.

Fue realizado en Estados Unidos, ciudad de Minnesota, inició el 3 de agosto de 2017 y finalizó el 19 de enero de 2018 y la última actualización fue el 7 de enero del 2021.

El estudio consiste en estudio de fase 1 diseñado para determinar la dosis máxima tolerada (MTD) y la toxicidad del virus del sarampión atenuado (MV-NIS) combinado con atezolizumab en pacientes con NSCLC recurrente y metastásico.

Ensayo de fase 1 de escalada de dosis de inyección intratumoral del virus del sarampión del simulador de yoduro de sodio (NIS) (cepa de Edmonston) en combinación con atezolizumab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico (NSCLC).

Experimental: MV-NIS y Atezolizumab

MV-NIS se administrará por vía intratumoral como dosis única el día 1. Atezolizumab se administrará el día 15 y luego cada 3 semanas.

Intervención/Tratamiento

Biológico: MV-NIS

Este es un estudio fase I abierto de dosis única ascendente diseñado para determinar el perfil de seguridad y la MTD después de la administración IT de una dosis única de MV-NIS en combinación con Atezolizumab en pacientes con CPNM metastásico. Atezolizumab se administrará cada 3 semanas.⁽³¹⁾

5.3.2 Prácticas de Farmacovigilancia de rutina

Las prácticas de farmacovigilancia para los riesgos importantes identificados, riesgos potenciales importantes, efectos adversos frecuentes y muy frecuentes de Atezolizumab se realiza a través de farmacovigilancia pasiva por medio del sistema de notificación espontánea descrito anteriormente.

No existe participación de los responsables del proceso en la búsqueda de RAM. Se nombra un líder que se encarga de recibir las sospechas de RAM que son detectadas y notificadas por un agente de salud o por el mismo paciente, quien se encarga de evaluarlas y en equipo con un comité toman la decisión de enviarla o no al ente normativo. Es utilizado en muchas instituciones.⁽¹¹⁾

El límite principal de dicho método es la Intranotificación y como ventaja existe una mayor efectividad en detectar RAM raras, abarca toda la población, todos los pacientes y todo el tiempo.⁽¹¹⁾

5.3.3 Plan de acción para cuestiones de seguridad

Problema de seguridad: Toxicidad embriofetal

- Objetivo de las acciones propuestas:

Informar problemas de seguridad acerca del Atezolizumab que no están completamente confirmados con estudios clínicos, indicando acciones propuestas para asegurar el uso correcto del fármaco biotecnológico, así mismo asegurar mayor control en el riesgo/beneficio.

- Acción propuesta:

Para riesgos potenciales importantes, en el caso de toxicidad embriofetal antes de someterse a tratamiento con Atezolizumab como monoterapia o en

combinación, se recomienda verificar el estado de embarazo con potencial reproductivo. Además, informar el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Atezolizumab al menos 5 meses después de la última dosis debido al potencial riesgo para el feto.

- Justificación de las acciones propuestas:

Todo lo expuesto anteriormente se debe realizar con el fin de salvaguardar la vida tanto del feto como de la madre gestante, lo cual se realiza haciendo uso de la historia clínica de la paciente y así poder prevenir cualquier complicación que se presente hasta finalizar el periodo de gestación. Además, con la información que se les proporciona a los pacientes durante el tratamiento que se administra se previene cualquier riesgo que se pueda generar durante la gestión.

5.3.4 Resumen de acciones a realizar

Se pretende monitorear el número de notificaciones recibidas a través de los diferentes métodos expuestos anteriormente, por ejemplo, se analizan las notificaciones recibidas por causa de reacción adversa debido al uso del fármaco Atezolizumab a través de la base de datos VigiLyze, de igual forma se analizan las notificaciones realizadas por los métodos de notificaciones espontaneas, las cuales se producen en la mayoría de los casos en los estudios clínicos en fase II o III, o en ocasiones en estudios de postcomercialización.

Para este tipo de notificaciones de postcomercialización se debe tener en cuenta y total vigilancia las reacciones adversas que presentan debido a que son medicamentos que ya cuentan con un registro y autorización para poder ser comercializado. Además, estos estudios se encuentran publicados en páginas oficiales o sitios web de revistas científicas como Clinical Trials entre otras.

5.3.5 Métodos de Farmacovigilancia

Para investigar y detectar más a profundidad los efectos adversos del sistema respiratorio y circulatorio, se recomienda realizar farmacovigilancia pasiva y activa como las descritas anteriormente, esto dependerá de cada institución en la cual se haga uso del fármaco Atezolizumab, el retomar cualquier método de farmacovigilancia activa, tomando en cuenta el costo y dificultad para aplicarlo, todo ello con el objetivo de brindar al paciente un mejor tratamiento, con mayor eficacia para la patología de cáncer de pulmón metastásico.

Al aplicar correctamente la farmacovigilancia activa, se podrían detectar nuevos efectos adversos a los cuales se les darían los respectivos seguimientos y de esta forma actualizar la ficha técnica de dicho fármaco.

5.3.6 Diseño y realización de estudios observacionales

En este punto, se realizan actividades de farmacovigilancia activa, ya que, el investigador debe observar y evaluar los resultados en la atención médica continua, donde el tratamiento sea el fármaco Atezolizumab. Puede darle el seguimiento a un paciente diagnosticado con cáncer de pulmón metastásico, evaluando y verificando dosis y frecuencias de administración, esto sin controlar la terapia más allá de la práctica médica normal.

Para el inicio de los estudios observacionales, intervienen expertos en farmacovigilancia, fármaco epidemiólogos y bioestadísticos, quienes forman un protocolo que incluye objetivos, métodos del estudio y plan de análisis, se presenta a las autoridades reguladoras antes de iniciar el estudio. Se debe tener las herramientas y documentación necesaria completa, presentar el informe del estudio una vez finalizado e informes intermedios, de acuerdo a los términos del plan de farmacovigilancia.

Luego de comprender el proceso para realizar los estudios observacionales, la propuesta de plan de farmacovigilancia queda a disposición de aquellas instituciones que reúnan los requisitos para poder desarrollarlo, debido a que interviene un equipo multidisciplinario, para poder implementar adecuadamente dicho plan.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. El cáncer de pulmón metastásico es una de las principales causas de mortalidad tanto en hombres como en mujeres, en la mayoría de los países a nivel mundial.
2. El fármaco Atezolizumab es utilizado como tratamiento en monoterapia y terapia combinada para pacientes adultos, este inhibe un punto de control inmunitario, el cual posee la capacidad para atacar el cáncer.
3. Atezolizumab, se aplica cuando hay metástasis, reaparición después de un tratamiento previo, también, si el paciente no puede recibir tratamiento convencional justificado mediante exámenes donde se demuestre que el cáncer que posee tiene un nivel alto de proteína específica llamada ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1).
4. Atezolizumab demostró ser un tratamiento seguro y eficaz, para aquellos pacientes que no toleran la quimioterapia convencional; por su composición, al ser un anticuerpo monoclonal que se expresa mediante terapia basado en proteínas, diseñado para reconocer y facilitar la unión a una sustancia diana específica, siendo parte de sus características el poseer mayor especificidad y reproducibilidad contra algunos tipos de cáncer.
5. Es de gran importancia promover Farmacovigilancia en la actualidad, ya que se encuentran medicamentos biotecnológicos que presentan propiedades para ser utilizados como anticancerígenos, a su vez generan una serie de nuevas reacciones adversas que deben ser monitoreadas mediante métodos que faciliten su pronta intervención.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Fortalecer en la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador los contenidos de farmacovigilancia, para enriquecer el conocimiento de los estudiantes.
2. Al Centro Nacional de Farmacovigilancia continuar con la socialización en distintos medios de comunicación, ante la aparición de cualquier alerta de seguridad de un medicamento, con el fin de que la población o específicamente el paciente, observen y analicen la importancia de notificar las RAM.
3. A la Dirección Nacional de Medicamentos como ente regulador en el país, promover la realización de estudios clínicos que permitan analizar con mayor profundidad las causas de reacciones adversas y sus diferentes tipos, a su vez verificar la información declarada por parte del laboratorio fabricante en la ficha técnica de Atezolizumab.

BIBLIOGRAFIA

1. López Á, Escalera E, del Barco E, Bellido L, Cigarral B, Barrios B, et al. Carcinoma de pulmón no microcítico. Med - Programa Form Médica C. Acreditado. febrero de 2021;13(25):1377-87.
2. Cáncer de pulmón CDC. 2022 [citado 20 de agosto de 2022]. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/cancer/lung/basic_info/symptoms.htm
3. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón CDC Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/cancer/lung/basic_info/diagnosis-treatment.html
4. OPS/OMS Productos Biotecnológicos. Pan American Health Organization / World Health Organization. [citado 20 enero 2023] Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=446:2010-grupo-trabajo-productos-biotecnologicos
5. Atezolizumab: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11595>
6. Ficha Técnica de Medicamento. Atezolizumab (Tecentriq). EMA. European Medicines Agency. Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) sobre medicina humana. 2018 [citado 26 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
7. Ficha Técnica de Medicamento. Atezolizumab Tecentriq. EMA. European Medicines Agency. Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) sobre medicina humana. 2018 [citado 26 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
8. DailyMed -TECENTRIQ- Atezolizumab [citado 24 de agosto de 2022]. Disponible: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=6fa682c9-a312-4932-9831-f286908660ee>

9. Fichas técnicas para productos farmacéuticos Atezolizumab FTM. Disponible en:<https://expedientes.medicamentos.gob.sv/productos/consultarficha?idProducto=eyJpdil6lnNiOE5mY28weGJYU2ZPMTZyQThJUFE9PSIslnZhbHVlIjoiz25LczlDeVF6WUhZeEVZaTc5S2xicUhlbmZnQzVBUGRRTXJGRUMwcnZ2ST0iLCJtYWMiOiJiNjdIMTMxYTM1NWNmNTNIYjA1YjUzOGNiNGM5ZWJkYWY5M2QyNDBhMWQyM2EwZmEzNWVmMDY3NGU4ODEyMjhlIn0%3D>
10. M. Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos, Atezolizumab. Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disponible:https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_fmv_novedades_marzo-2021-2-.pdf
11. Instructivo-Notificación-Espontánea-de-RAM. [citado 29 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/2019/11/Instructivo-Notificaci%C3%B3n-Espont%C3%A1nea-de-RAM.pdf>
12. CNFV Centro Nacional de Farmacovigilancia | Ministerio de Salud de El Salvador, MINSAL CNFV. [citado 28 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://cnfv.salud.gob.sv>
13. Sorto Sánchez, Pérez Escobar. Propuesta de procedimientos de capacitación para la promoción de la notificación espontánea de sospecha de RAM para el centro nacional de farmacovigilancia de El Salvador. Facultad de Química y Farmacia, Universidad de El Salvador, marzo 2018. Disponible en: https://www.google.com/url?q=https://ri.ues.edu.sv/id/eprint/16328/1/16103728.pdf&sa=U&ved=2ahUKEwizpqa_xqLAhUeQzABHT4yD9AQFnoECAkQAg&usg=AOvVaw2Fc4YGIQPZcfnFSgvVLBMz
14. Tecentriq_prescribing_es.pdf. [citado 26 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.gene.com/download/pdf/tecentriq_prescribing_es.pdf

15. Tecentriq concentrate for solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc). [citado 26 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.medicines.org.uk/emc/product/8442/smpc#PRECLINICAL_SAFE_TY
16. Genentech, Inc. A Phase II Single-Arm Study of Atezolizumab Monotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Evaluation of Novel Blood-Based Diagnostics [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 abr [citado 25 de enero de 2023]. Report No.: results/NCT02848651. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02848651>
17. Centre UM. Your window to a world of global safety insights. [citado 26 de enero de 2023]. Disponible en: <https://who-umc.org/pv-products/vigilyze/>
18. A Study of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC3) - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 26 de enero de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02927301>
19. Ficha Técnica de Medicamento.pdf. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. [citado 26 de enero de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171220001/FT_1171220001.pdf
20. Ucar G ME, Ibañez B O, Ferrari R C, Pollono F D. Tumores pulmonares en pediatría. Rev Chil Enfermedades Respir. septiembre de 2012;28(3):199-211.
21. Ficha Técnica de Medicamento.pdf. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. [citado 29 de enero de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171220001/FT_1171220001.pdf
22. Atezolizumab. [citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11595>

23. Cáncer - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. [citado 29 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer>
24. Salvador S. Lineamientos técnicos para la prevención y atención integral de personas con cánceres priorizados. Abril 2017. Disponible en: [https://www.google.com/url?q=http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_de_cancer_priorizados.pdf&sa=U&ved=2ahUKEwjEwejOx6LAhWqSTABHSJrDDcQFnoECAoQAg&usg=AOvVaw2SN0XWKZ36Pfm_nmHb5-1^a](https://www.google.com/url?q=http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_de_cancer_priorizados.pdf&sa=U&ved=2ahUKEwjEwejOx6LAhWqSTABHSJrDDcQFnoECAoQAg&usg=AOvVaw2SN0XWKZ36Pfm_nmHb5-1<sup>a</sup)
25. Tratamiento con inmunoterapia Inhibidores de puntos de control inmunitarios y efectos secundarios. [citado 29 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientosyefectossecundarios/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/inhibidores-puntos-de-controlinmunitarios.html>
26. Comisión Europea aprueba Tecentriq® como tratamiento después de la cirugía para un subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadios iniciales [Internet]. [citado 29 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.roche.es/es_es/comunicacion/actualidad/2022/junio/la-comision-europea-aprueba-tecentriq--como-tratamiento-despues-.html
27. Estudio: estadísticas importantes sobre el cáncer de pulmón. [citado 29 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/acerca/estadisticas-clave.html>
28. Padecimiento de cáncer de pulmón, probabilidad. Sociedad Americana del Cáncer. SAC 2019 [citado 29 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.google.com/url?q=https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9436.00.pdf&sa=U&ved=2ahUKEwi195_uwaLAhVzTTABHcSTCb8QFnoECAYQAg&usg=AOvVaw2BDtwpTRtcEOIQZNikdZKY

29. Atezolizumab (Tecentriq). [citado 29 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.tecentriq.com/content/dam/gene/tecentriq/hcc/pdfs/tecentriq-hcc-preguntas.pdf>
30. Inmunogenicidad.pdf. [citado 29 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/abc-inmunogenicidad.pdf>
31. Trial of Measles Virotherapy in Combination With Atezolizumab in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - No Study Results Posted - ClinicalTrials.gov. [citado 29 de enero de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02919449>
32. Guía de Farmacovigilancia para la Elaboración de Planes de Manejo de Riesgos PMR actualizada. [citado 19 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/592114/Guia_PMR_Actualizada_13112020_final.pdf
33. Ensayos Postcomercialización mejoran la vigilancia de la seguridad de los medicamentos. [citado 29 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletinfarmacos/boletines/may201701/24_

ANEXOS

ANEXO N°1
DOSIS RECOMENDADA DE ATEZOLIZUMAB SEGUN
INDICACION TERAPEUTICA

Tabla N°1 Dosis recomendada para Atezolizumab (Tecentriq) en administración intravenosa. (6)

Indicación	Dosis recomendada y pauta	Duración del tratamiento
Tecentriq en monoterapia		
1L CU	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg cada 2 semanas o • 1 .200 mg cada 3 semanas o • 1 .680 mg cada 4 semanas 	Hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inmanejable.
1L CPNM metastásico		
Estadio temprano de CPNM	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg cada 2 semanas o • 1 .200 mg cada 3 semanas o • 1 .680 mg cada 4 semanas 	Durante 1 año a menos que haya recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable. No ha sido estudiada la duración de tratamiento mayor de 1 año.
2L CU	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg cada 2 semanas o • 1 .200 mg cada 3 semanas o • 1 .680 mg cada 4 semanas 	Hasta pérdida del beneficio clínico o aparición de toxicidad inmanejable.
2L CPNM		
Tecentriq en combinación		
1L CPNM no escamoso con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino	<p>Fases de Inducción y Mantenimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg cada 2 semanas o • 1 .200 mg cada 3 semanas o • 1 .680 mg cada 4 semanas <p>Tecentriq debe ser administrado primero cuando se da en el mismo día.</p> <p>Fase de Inducción para los fármacos de la combinación que no son Tecentriq (cuatro o seis ciclos): Bevacizumab, paclitaxel, y luego carboplatino son administrados cada tres semanas</p> <p>Fase de mantenimiento (sin quimioterapia): Bevacizumab cada 3 semanas</p>	Hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inmanejable. Se han observado respuestas atípicas (p.ej., una progresión inicial de la enfermedad seguida de una reducción del tumor) en el tratamiento continuado con Tecentriq después de la progresión de la enfermedad. El tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad puede considerarse según el criterio del médico.
1L CPNM no escamoso con nab-paclitaxel y carboplatino	<p>Fases de inducción y mantenimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg cada 2 semanas o • 1 .200 mg cada 3 semanas o • 1 .680 mg cada 4 semanas <p>Tecentriq debe ser administrado primero cuando se da en el mismo día.</p> <p>Fase de Inducción para los fármacos de la combinación que no son Tecentriq (cuatro o seis ciclos): Nab-paclitaxel y carboplatino son administrados el día 1; Además, nab-paclitaxel se administra los días 8 y 15 de cada ciclo de 3 semanas.</p>	Hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inmanejable. Se han observado respuestas atípicas (p.ej., una progresión inicial de la enfermedad seguida de una reducción del tumor) en el tratamiento continuado con Tecentriq después de la progresión de la enfermedad. El tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad puede considerarse según el criterio del médico.

Tabla N°1 (Continuación)

Indicación	Dosis recomendada y pauta	Duración del tratamiento
<p><u>IL CPM-EE con carboplatino y etopósido</u></p>	<p>Fases de inducción y mantenimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg cada 2 semanas o • 1 .200 mg cada 3 semanas o • 1 .680 mg cada 4 semanas <p>Tecentriq debe ser administrado primero cuando se da en el mismo día.</p> <p>Fase de Inducción para los fármacos de la combinación que no son Tecentriq (cuatro ciclos):</p> <p>Carboplatino, y luego etopósido son administrados el día 1; Etopósido es administrado también los días 2 y 3 de cada ciclo de 3 semanas.</p>	<p>Hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inmanejable. Se han observado respuestas atípicas (p.ej., una progresión inicial de la enfermedad seguida de una reducción del tumor) en el tratamiento continuado con Tecentriq después de la progresión de la enfermedad. El tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad puede considerarse según el criterio del médico.</p>
<p>IL CMTN localmente avanzado irresecable o metastásico con nab-paclitaxel</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg cada 2 semanas o • 1 .200 mg cada 3 semanas o • 1 .680 mg cada 4 semanas <p>Tecentriq se debe administrar anteriormene a nab-paclitaxel cuando se dan en el mismo día. Nab-paclitaxel debe ser administrado a 100 mg/ m² en los días 1, 8, y 15 de cada ciclo de 28 días</p>	<p>Hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inmanejable.</p>
<p>CHC avanzado o irresecable con bevacizumab</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg cada 2 semanas o • 1 .200 mg cada 3 semanas o • 1 .680 mg cada 4 semanas <p>Tecentriq se debe administrar anteriormene a bevacizumab cuando se dan en el mismo día. Bevacizumab es administrado a 15 mg / kg de peso corporal (pc) cada 3 semanas.</p>	<p>Hasta pérdida del beneficio clínico o aparición de toxicidad inmanejable.</p>

ANEXO N°2
PORCENTAJE DE REACCIONES ADVERSAS
NOTIFICADAS A TRAVES DE VigiLyze

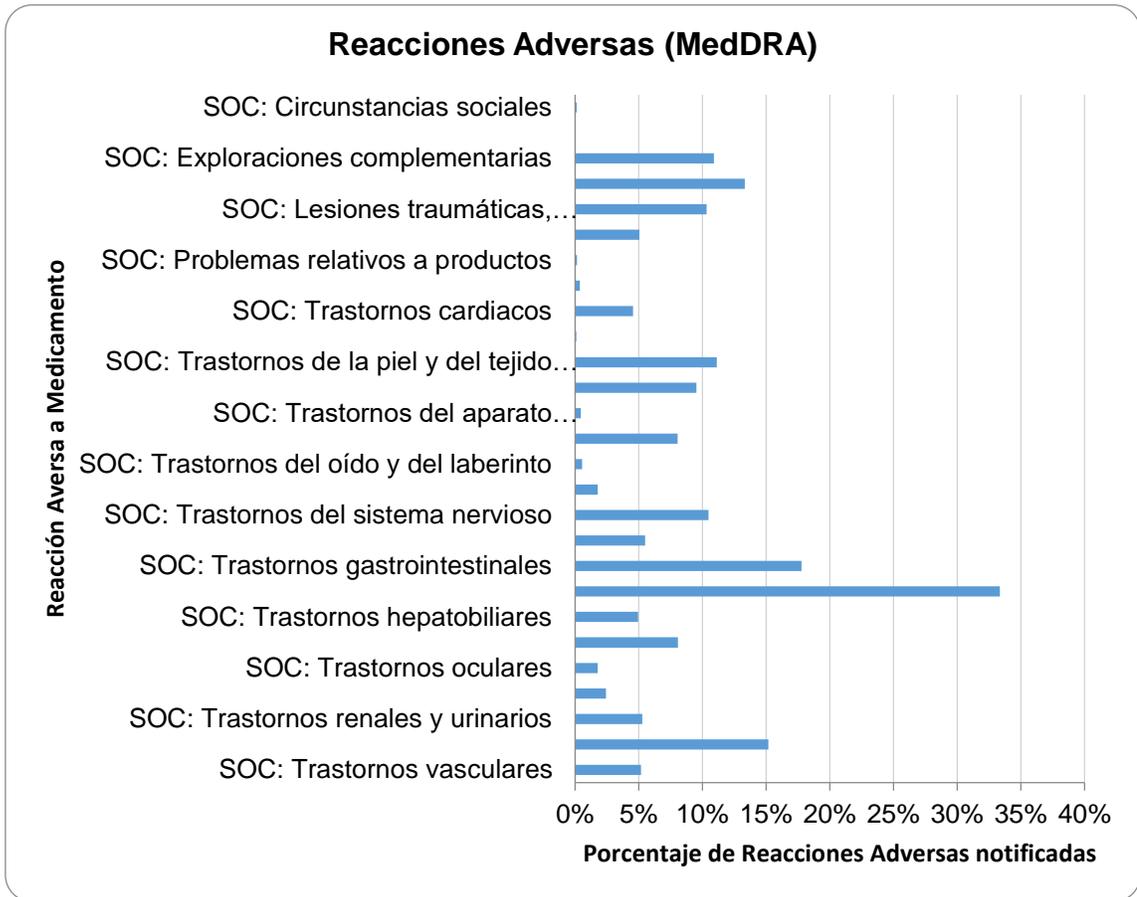


Figura N°1 Reacciones adversas notificadas según el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA). (17)

ANEXO N° 3
HOJA PARA REPORTE DE SOSPECHA DE REACCION
ADVERSA A MEDICAMENTOS



INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD TÉCNICA NORMATIVA Y PLANIFICACION EN SALUD
DEPARTAMENTO DE FARMACOTERAPIA

REPORTE DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

Nombre del Paciente:	No. Afiliación	Sexo	Edad	Peso
		F M		

DATOS CLINICOS

Indicación de Uso:

Medicamentos Utilizados	Dosis y Vía de Administración	Periodo de Administración	
		FECHA INICIO	FECHA FINAL
Medicamento con Sospecha de Reacción			
Medicamentos Concomitantes			
Descripción de la Reacción			
Desapareció la Reacción al suprimir el Medicamento			
Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se Probó <input type="checkbox"/>			
Reapareció la Reacción al reiniciar el Medicamento			
Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se Probó <input type="checkbox"/>			
Evolución del Paciente			
Reacción Tratada con otro Medicamento <input type="checkbox"/>		Requirió Hospitalización <input type="checkbox"/>	
Incapacidad Permanente <input type="checkbox"/>		Falleció <input type="checkbox"/>	
Ninguna de las anteriores <input type="checkbox"/>			
Historia Relevante			
Datos de Laboratorio			

MEDICAMENTO REPORTADO

Código _____ Nombre Genérico _____
Nombre Comercial _____ Concentración _____
Presentación _____ Fabricante _____ No. De Lote _____
Fecha de Fabricación _____ Fecha de Vencimiento _____

Médico que Notifica _____ Teléfono _____
NOMBRE Y FIRMA
Centro de Atención _____ Servicio _____
Fecha _____ Vo.Bo. Director: _____
Vo.Bo. Comité Local de Farmacoterapia _____

Form. 510001-59-05-06

E
N
F
E
R
M
E
R
I
A

M
E
D
I
C
O

F
A
R
M
A
C
I
A

Figura N°2 Reporte de sospecha de reacción adversa a medicamentos (RAM).(13)

ANEXO N° 4
FORMULARIO DE NOTIFICACION DE ESAVI

<p>CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA MINISTERIO DE SALUD - EL SALVADOR</p>	FARMACOVIGILANCIA	Código FV-01-CNFV.HER04
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión No. 05
	FORMULARIO DE NOTIFICACION DE ESAVI	Página 1 de 6

I. REPORTE DEL EVENTO

Título del reporte (*): _____ N° reporte: _____

Forma de detección del caso: Espontanea Búsqueda activa Rumor Noticia Comentario
 Reporte Estudio Otro

Tipo de evento: ESAVI Ineficacia de vacuna Error programático Vacuna falsificada/fraudulenta
 Uso off-label Exposición

Evento grave (serio): Si No

Razón de gravedad: Hospitalizado/prolongadamente Amenaza de vida Anomalías congénitas/muerte fetal
 Aborto Discapacidad Muerte Otra condición médica importante _____

II. INFORMACIÓN DEL NOTIFICADOR

Nombre del notificador: _____ Profesión: _____

Teléfono (*): _____ correo electrónico (*): _____

Clasificación del notificador: Referente de farmacovigilancia Médico consultante Farmacéutico Otro _____

Unidad Efectora (institución): _____

Nombre del establecimiento: _____

III. INFORMACIÓN DEL PACIENTE

_____/_____/_____ / _____ / _____ / _____
 Iniciales / Nombres (*) / Apellidos (*)

_____/_____/_____ / _____ / _____ / _____
 País de Residencia / Departamento / Municipio

_____/_____/_____ / _____ / _____ / _____
 Dirección Completa / Si es menor de edad, nombre de la persona responsable

Teléfono: _____ Sexo (*): Masculino Femenino Edad (*) _____ Años _____ Mes _____

Días _____ Fecha de Nacimiento: ____/____/____ Peso: _____ (libras o kilos) Talla: _____ (centímetros)

Embarazada: Si No ; edad gestacional (semanas): _____ Lactando: Si No exclusiva

Condiciones médicas relevantes del embarazo: _____

IV. HISTORIA CLÍNICA

Fecha de Consulta / Detección del Evento: ____/____/____ Fecha de Ingreso: ____/____/____

Reacción(es) o evento(s) presentado(s) (*): _____

Fecha de inicio del evento o ESAVI: ____/____/____ Hora de Inicio del evento o ESAVI: _____

Condición actual del paciente: Recuperado/resuelto Recuperado/resuelto con secuelas Cual?: _____
 En proceso de recuperación o resolviéndose No recuperado/no resuelto Fallecido Desconocido

Diagnóstico clínico: _____ No. Expediente: _____

Descripción del cuadro clínico o del evento sucedido: _____

Figura N° 3 Formulario de Notificación de ESAVI, versión N°5. (13)

<p>CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Ministerio de Salud - El Salvador</p>	FARMACOVIGILANCIA	Código FV-01-CNFV.HER04
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión No. 05
	FORMULARIO DE NOTIFICACION DE ESAVI	Página 2 de 6

Acción tomada ante la reacción o el evento: Tratamiento terapéutico Seguimiento médico/observación del paciente

Descripción de la acción tomada: _____

Fecha de resolución de la reacción o evento: ____ / ____ / ____

V. ANTECEDENTES MÉDICOS PERSONALES Y FAMILIARES RELEVANTES

Enfermedades de base preexistentes al momento de presentarse el ESAVI, reacción o evento:

Desnutrición Severa Diabetes Epilepsia Obesidad mórbida HTA TB VIH-SIDA EPOC

IRC Malformación Congénita Hepatopatías Cardiopatía Alergia Otro: _____

Enfermedad autoinmune, ¿Cuál?: _____

Medicación concomitante, tratamiento con esteroides sistémicos > 10 días o con otros inmunosupresores: ¿Cuáles? _____

Historia de ESAVI o eventos previos a dosis anteriores de vacunas aplicadas: No Sí . ¿Qué tipo de reacción y cuál vacuna?: _____

Antecedentes familiares de reacciones adversas a vacunas en hermanos, padres, abuelos: No Sí ¿Qué tipo de reacción y cual vacuna? _____

VI. EXÁMENES DE LABORATORIO Y GABINETE U OTROS PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS REALIZADOS

Fecha de realización	Tipo de muestra	Examen o prueba realizado	Resultados

Autopsia, resultado: _____

Fecha de Egreso/ Alta: ____ / ____ / ____ Fecha de muerte/defunción: ____ / ____ / ____

VII. VACUNAS CONCOMITANTES APLICADAS

Nombre de vacuna	No de Lote	Vía de administración	Sitio anatómico de administración	Dosis	Fecha de Vencimiento	T° de conservación	Laboratorio fabricante

VIII. INFORMACIÓN DE LA VACUNA SOSPECHOSA RELACIONADA AL ESAVI O EVENTO

Número de registro sanitario de la vacuna: _____, Nombre comercial (*): _____

Número de dosis: 1ra 2da 3ra 4ta 5ta 1er refuerzo 2do refuerzo

Sitio anatómico de administración: Brazo izquierdo Brazo derecho Brazo no especificado Muslo derecho
Muslo izquierdo Muslo no especificado Oral Otro _____

Figura N°3 (Continuación) Formulario de Notificación de ESAVI, versión N°5. (13)

<p>CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Ministerio de Salud - El Salvador</p>	FARMACOVIGILANCIA	Código FV-01-CNFV.HER04
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión No. 05
	FORMULARIO DE NOTIFICACION DE ESAVI	Página 3 de 6

Dosis de vacuna (ml): _____, Temperatura de conservación de la vacuna (frigorífico): _____,

Lugar donde fue vacunado: Hospital Unidad de Salud Clínica Privada Puesto de vacunación Domicilio

Nombre y dirección del establecimiento _____

Marco de aplicación de la vacuna: Cumplimiento del Esquema de Vacunación Durante campaña viajero Otros

Indicación Médica ; Cuál Indicación médica?: _____

Vía de administración: Oral Intradérmica Subcutánea Intramuscular Otro _____

Fecha de vacunación: ____/____/____ Hora de vacunación: _____

Tiempo transcurrido entre vacunación y apareamiento del ESAVI: Meses ____ Días ____ Hrs ____ Minutos ____

Comentarios adicionales: _____

Laboratorio fabricante: _____, Número de lote (*): _____, Fecha de caducidad: ____/____/____

Recurso vacunador: Enfermera Técnicos de enfermería Tecnólogo materno infantil Promotor de salud

Médico Otros. Especificar: _____

¿Se resguardo el frasco del biológico involucrado o un frasco del mismo lote? Sí No

Total de vacunas aplicadas del frasco en mención _____

Total de vacunas aplicadas por establecimiento _____

IX. CLASIFICACIÓN FINAL DEL ESAVI

Evento relacionado con la vacuna Evento coincidente con la vacuna Evento no concluyente

Reacción relacionada a ansiedad por la inmunización Error programático

Diagnóstico clínico final: _____

Firma y Sello del notificador

Figura N°3 (Continuación)