

**FARMACOVIGILANCIA ACTIVA A ATEZOLIZUMAB EN
COMBINACIÓN CON BEVACIZUMAB PARA PARA
EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE
PACIENTES ADULTOS CON CARCINOMA
HEPATOCELULAR NO RESECABLE O
METASTÁSICO**

Setiembre, 2022

AUTORES

Vladimir Santos Sánchez

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta

Directora de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Paola Zohely Fernández Rojas

Miembro del equipo de Farmacovigilancia-IETSI-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. **PROTOCOLO DE FARMACOVIGILANCIA N°03-2022:**
Farmacovigilancia activa a Atezolizumab en combinación con Bevacizumab para para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no resecable o metastásico.

CONTACTO

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta

Lisbeth.rodriguez@essalud.gob.pe

Tel.: 265-6000, anexo 1953

Av. Arenales 1302, of. 310, Jesús María, Lima 11

INTRODUCCION

La farmacovigilancia es la actividad asistencial relacionada a la detección, evaluación, comprensión y prevención de reacciones adversas a los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos, como falta de efectividad, el uso *off label*, entre otros.

Según la Directiva que regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de ESSALUD N°022 IETSI- ESSALUD 2019 V-01, se debe realizar farmacovigilancia intensiva/activa a los productos farmacéuticos que: sean solicitados según el petitorio farmacológico de EsSalud, como requisito del dictamen de aprobación fuera del petitorio, por problemas de seguridad detectados mediante farmacovigilancia espontánea o se disponga de insuficiente información sobre su perfil de seguridad (1).

El presente protocolo tiene como objetivo implementar farmacovigilancia activa a Atezolizumab en combinación con Bevacizumab, considerando el dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035-DETS-IETSI-2022, su alto costo y los problemas de seguridad que pudiesen presentarse durante la administración, la hemorragia digestiva alta entre otras sospechas de reacciones adversas (SRAM) que pudiesen ser motivo de discontinuación del tratamiento (2).

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE ATEZOLIZUMAB (3)

El plan de gestión de riesgos para Atezolizumab aprobado para su comercialización por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), describe como riesgos importantes identificados: hepatitis, neumonitis, colitis, pancreatitis y endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario (diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, e hipofisitis), Neuropatías relacionadas con el sistema inmunitario (síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico / miastenia gravis), Meningoencefalitis y Miocarditis relacionada con el sistema inmunitario. Adicionalmente informa las reacciones relacionadas con la perfusión: Nefritis y miositis relacionada con el sistema inmunitario.

Uso de atezolizumab en combinación con bevacizumab en Carcinoma Hepatocelular (CHC)

Los datos en pacientes con Carcinoma Hepatocelular clase B según la escala Child-Pugh de enfermedad hepática, tratados con atezolizumab en combinación con bevacizumab, son muy limitados y actualmente no hay datos disponibles de pacientes clase C según la escala de Child-Pugh.

Los pacientes tratados con bevacizumab han aumentado el riesgo de hemorragia, en pacientes con CHC tratados con atezolizumab y bevacizumab se notificaron casos graves, incluyendo casos mortales. En pacientes con CHC, el cribado y el tratamiento posterior de las várices esofágicas deben realizarse según la práctica clínica antes de iniciar el tratamiento con la combinación de atezolizumab y bevacizumab. Si está recibiendo tratamiento con la combinación, el tratamiento con Bevacizumab se debe suspender de forma permanente en pacientes que experimentan sangrados con grados 3 o 4.

Durante el tratamiento de atezolizumab en combinación con bevacizumab puede aparecer diabetes melitus. El médico debe monitorizar los niveles de glucosa en sangre antes de iniciar el tratamiento con atezolizumab en combinación con bevacizumab y de forma periódica durante el tratamiento, según lo clínicamente indicado.

1. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD POST-MARKETING DE ATEZOLIZUMAB

Información reportada en la VigiAccess (4)

Según la base de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominada VigiAccess, se tienen 11760 registros de eventos adversos (EA) con Atezolizumab recibidos desde el año 2012 a la actualidad. **No se especifica vía de administración ni marca del producto biológico.**

En la tabla 1, se detallan los eventos adversos (EA) con los síntomas y signos más notificados según el sistema afectado:

Tabla. N.º 01 EA registrados para Atezolizumab por sistema afectado

| Sistema afectado | Signos y síntomas notificados |
|---|---|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fatiga, pirexia, astenia, dolor, dolor de pecho, malestar, escalofríos, edema periférico, inflamación de la mucosa, etc. |
| Gastrointestinales | Nauseas, diarrea, vómitos, colitis, estreñimiento, dolor abdominal, stomatitis, pancreatitis, disfagia, ascitis, boca seca, etc. |
| Sistema nervioso central | Dolor de cabeza, mareos, parestesia, encefalopatía, síncope, accidente cerebrovascular, somnolencia, dysgeusia, latargo, síndrome de Guillian barre, Miastemia gravis, hipoaestesia, polineuropatía, etc. |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. | Disfonea, Neumonitis, tos, derrame pleural, embolia pulmonar, insuficiencia respiratoria, hypoxia, hemoptisis, trastorno pulmonar, etc |

Con respecto a la edad, según la fig. N.º 01, el rango de edad con mayor número de notificaciones de EA fue el 18 a 44 años, seguido del de 45 a 64 años, es posible que este grupo de personas hayan estado más expuestas a atezolizumab.

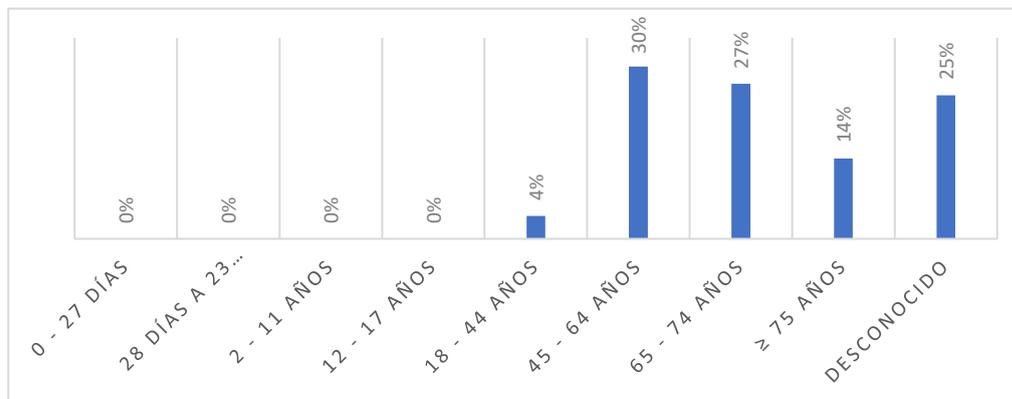


Fig. N.º 01 Porcentaje de EA notificados para Atezolizumab según grupos de edad

En relación al género, las mujeres fueron las más afectadas (52%). Se desconoce si el grupo femenino estuvo más expuesto al atezolizumab.

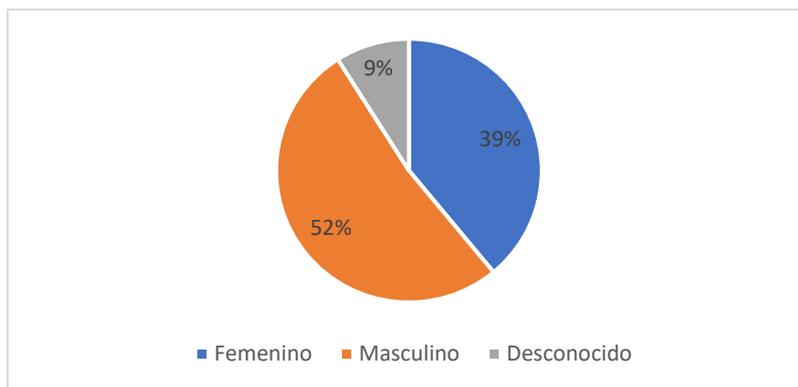


Fig. N.º 02 Porcentaje de EA notificados para Atezolizumab según género

Finalmente, la proporción de notificaciones de EA para atezolizumab fue mayor durante el año 2019 y 2021 (23%).

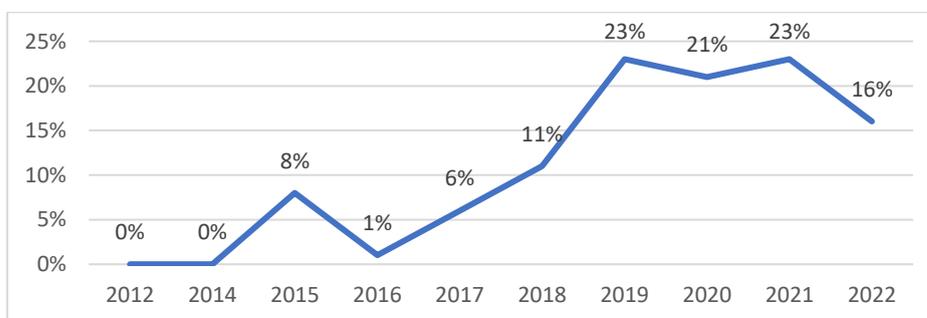


Fig. N.º 03 Porcentaje de EA registrados para Atezolizumab según año

2. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE ATEZOLIZUMAB DESCRITA EN SU FICHA TÉCNICA (5)

| Atezolizumab en tratamiento combinado con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino | |
|---|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Muy frecuente | Anemia, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia |
| Frecuente | Linfopenia |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Frecuentes | reacciones relacionadas con la perfusión |
| Trastornos endocrinos | |
| Muy frecuente | Hipotiroidismo |
| Frecuente | Hipertiroidismo |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Muy frecuente | Disminución del apetito |
| Frecuente | Hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia |

| Atezolizumab en tratamiento combinado con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino | |
|---|---|
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Muy frecuente | Neuropatía periférica, cefalea |
| Frecuente | Síncope, mareo |
| Trastornos vasculares | |
| Muy Frecuente | Hipertensión |
| Frecuente | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Muy frecuente | Disnea, tos, rinofaringitis |
| Frecuente | Disfonía |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Muy frecuente | Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, |
| Frecuente | Estomatitis, disgeusia |
| Trastornos hepato biliares | |
| Frecuente | Elevación de AST, elevación de ALT |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Muy frecuente | Erupción cutánea, prurito, alopecia |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Muy frecuente | Artralgia, dolor musculoesquelético, dolor de espalda |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Frecuente | Proteinuria, Aumento de creatinina en sangre |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Muy frecuente | Pirexia, fatiga, astenia, edema periférico |
| Análisis | |
| Frecuente | Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre |

3. FINALIDAD

Realizar farmacovigilancia activa a pacientes expuestos a Atezolizumab en combinación con Bevacizumab en pacientes de EsSalud.

4. OBJETIVO

Objetivo general:

Vigilar las reacciones relacionadas a la infusión y otras Sospechas de Reacciones Adversas (SRAM) asociadas a la administración de atezolizumab en combinación con bevacizumab en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no resecable o metastásico.

Objetivos específicos:

- Identificar las reacciones relacionadas a la infusión de atezolizumab en combinación con bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no resecable o metastásico.
- Caracterizar las sospechas de reacciones adversas medicamentosas relacionadas a la administración de Atezolizumab en combinación con bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no resecable o metastásico.
- Evaluar la causalidad de las sospechas de reacciones adversas medicamentosas relacionadas a atezolizumab y bevacizumab por el Algoritmo de Karch y Lasagna modificado.
- Establecer el riesgo-beneficio de la administración de atezolizumab en combinación con bevacizumab.

5. METODOLOGÍA y ACTIVIDADES

5.1 Población Objetivo

Pacientes mayores de 18 años que reciban de atezolizumab en combinación con bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no resecable o metastásico.

5.2 Metodología de Seguimiento

a.- Identificación de sospechas de reacciones adversas infusionales durante la administración de Atezolizumab y Bevacizumab:

- Se hará monitoreo activo a todo paciente a quien se le administre la combinación de atezolizumab y bevacizumab. Durante la administración de esta combinación, la enfermera será responsable de monitorear al paciente e identificar signo o síntoma (ej. Urticaria, prurito, cambio de coloración de la piel, entre otros) hasta **una hora** posterior de la infusión.

- Los síntomas y signos que puede presentar el paciente durante la infusión son potenciales reacciones adversas infusionales (ej. Urticaria, prurito, cambio de coloración de la piel, entre otros), por lo que, podrían ser tratadas farmacológicamente, de acuerdo a la valoración clínica del médico y/o enfermera.
- La enfermera registra en la historia clínica **la dosis administrada, velocidad, tiempo, fecha y hora de administración** de Atezolizumab y Bevacizumab, describir **la sospecha de reacción adversa (SRAM)** al producto y los fármacos utilizados para tratar la reacción adversa infusional (de haberse presentado)
- Finalmente, la enfermera debe **comunicar la reacción adversa infusional** al Comité de Farmacovigilancia de su centro asistencial a través de la notificación virtual en el siguiente link: <https://apps.essalud.gob.pe/ietsi-reacciones/#/sram>.
 - ✓ SRAM leve: reacción asintomática o con sintomatología que no interrumpe la actividad diaria del paciente. No requiere tratamiento.
 - ✓ SRAM moderada: reacción adversa que interfiere de manera moderada con la actividad diaria del paciente, requiere tratamiento farmacológico si está disponible.
 - ✓ SRAM grave: reacción que incapacite al paciente en realizar sus actividades diarias, pone en riesgo la vida del paciente, requerir hospitalización o la prolongue, cause invalidez o secuelas permanentes, o cause la muerte del paciente.

b.- Identificación de sospechas de reacciones adversas a Atezolizumab y Bevacizumab en la consulta médica:

- Si el paciente presenta algún **síntoma o signo que el médico tratante sospeche** que podría estar relacionada al uso de Atezolizumab y/o Bevacizumab, deberá reportarlo en el ESSI (en la pestaña de sospechas de reacciones adversas a medicamentos), lo que quedará registrado y será evaluado por el Comité de Farmacovigilancia con la finalidad de identificar alguna relación entre el problema de seguridad y los fármacos descritos y de ser necesario, remitirá recomendaciones.
- Es importante que, el médico tratante conozca los potenciales problemas de seguridad de atezolizumab (solo o en combinación con bevacizumab) en pacientes con CHC, sobre todo los **más frecuentes** tales como: anemia, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia hipotiroidismo disminución del apetito, neuropatía periférica, cefalea, hipertensión, disnea, tos, rinofaringitis, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, erupción cutánea, prurito, alopecia, artralgia, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, pirexia, fatiga, astenia, edema periférico.
- Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas identificadas durante la administración del producto y/o en la consulta médica, llegarán inmediatamente al Comité de Farmacovigilancia de su centro asistencial.

c.- Actividades del Comité de Farmacovigilancia:

Sobre el seguimiento activo:

- El comité de Farmacovigilancia, en coordinación con el Comité Farmacoterapéutico, deberá registrar a los pacientes con CHC tributarios de Atezolizumab y/o Bevacizumab y completar la tabla anexa por cada paciente.
- El comité de Farmacovigilancia, se hace responsable de completar la tabla con la información solicitada y de las sospechas de reacciones adversas reportadas por cada ciclo de administración del producto.

Sobre la evaluación de causalidad y la gestión de riesgo:

- El Comité evalúa todas las notificaciones de sospechas de RAM registradas en la bandeja de entrada del aplicativo de gestión de RAM. Las evaluaciones a realizar son las de causalidad, gravedad y preventabilidad (este último solo cuando corresponde).
- El Comité informará los resultados de la evaluación directamente en el ESSI del paciente afectado y/o comunica directamente al médico tratante o notificador, sobre todo para las RAM graves.
- Si hay recomendaciones, el Comité lo hará saber al notificador y/o médico tratante y al Comité farmacoterapéutico, sobre todo para las RAM graves.

Actividades del CRI-EsSalud

- El CRI-EsSalud se encargará de hacer el monitoreo a los Comités de Farmacovigilancia participantes de la presente Farmacovigilancia activa.
- El CRI-EsSalud será el responsable de consolidar los datos del paciente y las SRAM que se hayan presentado durante el uso del producto farmacéutico. Revisará periódicamente las historias clínicas electrónicas, elaborará la base de datos y el informe final, donde se describirán los resultados y conclusiones del seguimiento.

6.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Directiva que regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de ESSALUD N°022 IETSI- ESSALUD 2019 V-01.
2. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035-DETS-IETSI-2022
3. EMA. SUMMARY OF RISK MANAGEMENT PLAN FOR ATEZOLIZUMAB.
4. Información de Eventos Adversos. Vigiacess. Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/>.
5. Ficha Técnica de Tecentriq.

