

**“Farmacovigilancia intensiva al producto farmacéutico
Trastuzumab en pacientes con diagnóstico de cáncer de
mama HER2 +++”**

Octubre, 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°04-2022:**

“Farmacovigilancia intensiva al producto farmacéutico Trastuzumab en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 +++”

CONTACTO

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta

Lisbeth.rodriguez@essalud.gob.pe

Tel.: 265-6000, anexo 1953

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

INTRODUCCIÓN

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 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 intensiva a Trastuzumab, considerando problemas de seguridad detectados durante la farmacovigilancia espontánea y su alto costo.

1. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) (2).

Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2, esta unión inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2 (2). Como resultado Trastuzumab ha demostrado, tanto en ensayos *in vitro* como en animales, que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2.

La farmacocinética de trastuzumab se ha estudiado en pacientes con cáncer de mama metastásico. Durante la fase de ensayos clínicos se demostró que trastuzumab administrado una vez por semana presenta una farmacocinética dependiente de la dosis, es decir se observó que la vida media aumenta con el aumento de dosis. A los niveles de 10 mg y 500 mg se promedió una vida media de 1.7 y 12 días. El volumen de distribución de trastuzumab fue aproximadamente el del volumen sérico (44 mL/kg) (2).

En pacientes con cáncer de mama que recibieron el esquema de cada 3 semanas el aclaramiento corporal total varió de 0.173 a 0.282 L/día en estado estacionario mientras que en los pacientes que recibieron el esquema semanal el aclaramiento vario de 0.201 a 0.244 L/día (2).

Reacciones adversas (RAMs): Se han descrito RAMs por el uso de trastuzumab a nivel de diversos sistemas orgánicos mencionando entre las Rams más frecuentes a: trastornos de la sangre y del sistema linfático (neutropenia febril, anemia); trastornos del sistema inmunológico (hipersensibilidad, reacción anafiláctica), trastornos del sistema nerviosos (temblor, vértigo, cefalea); trastornos oculares (conjuntivitis, aumento del lagrimeo); trastornos cardiacos (disminución y aumento de la presión sanguínea, latido irregular del corazón, palpitaciones, disminución de la fracción de eyección, cardiomiopatías, disminución de la fracción de eyección, fallo cardiaco y taquiarritmia supraventricular, etc.); trastornos de la piel (eritema, rash, hinchazón de la cara) entre otras (3).

Las reacciones adversas relacionadas a la infusión tienen una estimación de ocurrencia del 40% de pacientes tratados con trastuzumab. Entre otras reacciones relacionadas con la perfusión se incluyen náuseas, vómitos, dolor en el sitio del tumor, escalofríos, dolor de cabeza, mareos, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, dificultad respiratoria, enrojecimiento, astenia, reacciones anafilácticas, entre otras. La reacción presentada durante la perfusión varía dependiendo de la indicación y si trastuzumab fue administrado como monoterapia o como parte de la terapia combinada (3).

2. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD POST-MARKETING DE TRASTUZUMAB

Información reportada en la VigiAccess (4)

Según la base de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominada VigiAccess, se tienen 43 557 registros de eventos adversos (EA) con Trastuzumab recibidos desde el año 1999 al diez (10) de octubre del 2022. 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 Trastuzumab por sistema afectado

Sistema afectado	Signos y síntomas notificados
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	escalofríos, Fatiga, fiebre, astenia, dolor, malestar, dolor de pecho, edema periférico, inflamación de la mucosa, etc.
Gastrointestinales	Diarrea, náusea, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, disfagia, colitis, boca seca, disfagia, distensión abdominal, etc.
Sistema nervioso central	Dolor de cabeza, neuropatía periférica, parestesia, mareos, encefalopatía, síncope, accidente cerebrovascular, somnolencia, disgeusia, letargo, síndrome de Guillain Barre, Miastenia gravis, hipoaestesia, polineuropatía, etc.
Trastornos Cardíacos	Cardiotoxicidad, falla cardíaca, taquicardia, desorden cardíaco, palpitaciones, fibrilación atrial, disfunción cardíaca, arritmia y cardiomiopatía congestiva.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	Disfonia, tos, epistaxis, efusión pleural, neumonitis, rinitis, embolismo pulmonar, dolor orofaríngeo, edema pulmonar, falla respiratoria, hipoxia, broncoespasmo, disfonía, etc.

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

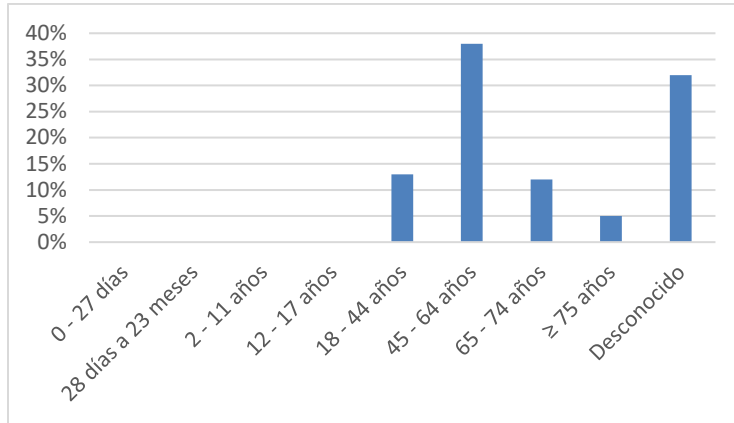


Fig. N.º 01 Porcentaje de EA notificados para Trastuzumab según grupos de edad

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

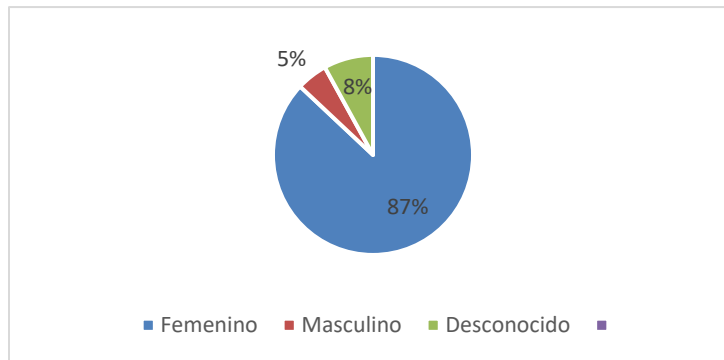


Fig. N.º 02 Porcentaje de EA notificados para Trastuzumab según género

Finalmente, la proporción de notificaciones de EA para Trastuzumab fue mayor durante el año 2018 (13%) y 2021 (11%).

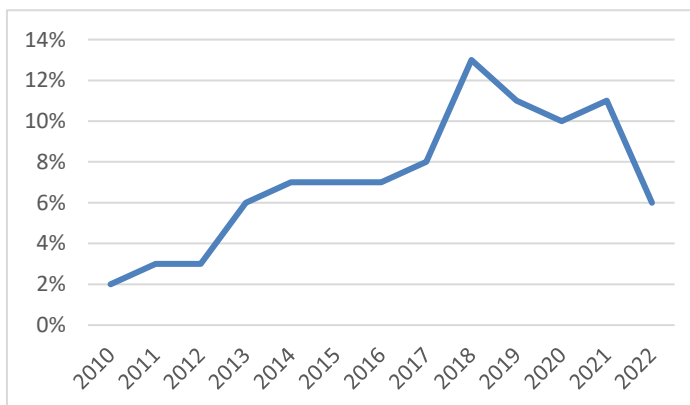


Fig. N.º 03 Porcentaje de EA registrados para Trastuzumab según año

3. FINALIDAD

Realizar farmacovigilancia intensiva a pacientes expuestos a Trastuzumab 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 trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 +++ en diferentes centros asistenciales de EsSalud.

Objetivos específicos:

- Identificar las sospechas de reacciones adversas relacionadas a la infusión de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 +++.
- Caracterizar otras sospechas de reacciones adversas medicamentosas relacionadas a la administración de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 +++.
- Evaluar la causalidad de las sospechas de reacciones adversas medicamentosas relacionadas a la administración de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 +++.
- Establecer el riesgo-beneficio de la administración de trastuzumab.

5. METODOLOGÍA y ACTIVIDADES

5.1 Población Objetivo

Pacientes iniciadores o continuadores que reciban trastuzumab como tratamiento para cáncer de mama HER2 +++.

5.2 Metodología de Seguimiento

a.- Identificación de sospechas de reacciones adversas durante la administración de Trastuzumab:

- Se hará monitoreo intensivo a todo paciente a quien se le administre trastuzumab. Durante la administración, **la enfermera** será responsable de monitorear al paciente e identificar signo o síntoma relacionado a la perfusión de trastuzumab (náuseas, vómitos, dolor de cabeza, disnea, hipotensión, etc) hasta **una hora** posterior de la infusión.
- La enfermera registra en la historia clínica **la dosis, cantidad, ciclo, frecuencia (cada 3 o 1 semana), velocidad, tiempo, fecha y hora de administración** de trastuzumab, 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/personal del CRI-EsSalud, 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.- Actividades del Comité de Farmacovigilancia:

Sobre el seguimiento activo:

- Para el seguimiento intensivo, el comité de farmacovigilancia solicitará al Departamento de oncología o quimioterapia del centro asistencial donde se administrará el trastuzumab la programación de pacientes que recibirán el medicamento (Anexo N°1).
- El comité de farmacovigilancia realizará el seguimiento intensivo a los pacientes a través de llamadas telefónicas según régimen que reciban:

Régimen de tres (3) semanas:

Administración de trastuzumab	Llamada 1	Llamada 2	Llamada 3
Día 1	Día 2	Día 6	Día 20

Régimen de una (1) semana:

Administración de quimioterapia	Llamada 1	Llamada 2
Día 1	Día 2	Día 6

- El comité de Farmacovigilancia, deberá registrar a todos los pacientes que reciban trastuzumab y completar la tabla anexa N°2, 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.

c.- Identificación de sospechas de reacciones adversas a trastuzumab en la consulta médica:

- Si el paciente presenta algún **síntoma o signo que el médico tratante sospeche** que podría estar relacionada al uso de trastuzumab, 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 trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 +++.

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

d.- 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. Monograph P. Product monograph Trastuzumab. Toxicology. 2010;1–55.
3. EMA. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto Herceptin 150 mg. Agencia Europea de Medicamentos. 2014;1–33.
4. Vigiaccess. Trastuzumab. Consultado el 10 de octubre del 2022.

ANEXO N° 1. Base de datos de pacientes programados para la administración de Trastuzumab

Centro Asistencial	DNI del paciente	Sexo	Edad	Diagnóstico	Ciclo de administración	Fecha de administración

