



## **SEGURO SOCIAL DE SALUD- ESSALUD**

### **INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI**

**INFORME DE FARMACOVIGILANCIA N°03-2022**

**“FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA DE BEVACIZUMAB INTRAVÍTREO  
EN ESSALUD”**

**DIRECCIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA, FARMACOVIGILANCIA Y  
TECNOVIGILANCIA (DGPCFYT)**

**CENTRO DE REFERENCIA INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Y  
TECNOVIGILANCIA (CRI-ESSALUD)**

*Setiembre, 2022*

## AUTORES

- Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta, Directora de GPCFyT, IETSI-EsSalud.
- Maryely Meza Medina, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud.
- Betzave Frías Torres, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud.
- Paola Zohely Fernández Rojas, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud.
- Anaís Franshesca Lazarte Ramos, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud.
- Raquel Delgado Escalante, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud.
- Tania del Pilar Solis Yucra, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud.
- Ana Huayanca, Residente de Farmacia Hospitalaria, HNERM-EsSalud
- Luisa Ángeles Aguirre, Residente de Farmacia Clínica, Hospital de la PNP
- Joel Moran Suclla, Residente de Farmacia Clínica, Hospital Militar

## AGRADECIMIENTO ESPECIAL

- Javier Cáceres del Carpio Médico Oftalmólogo, HNERM-EsSalud

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo de registro, análisis y redacción manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Informe N° 03 “Farmacovigilancia intensiva de bevacizumab intravítreo en EsSalud”

## CONTACTO

Lisbeth Yesenia Rodriguez Tanta

[Lisbeth.rodriguez@essalud.gob.pe](mailto:Lisbeth.rodriguez@essalud.gob.pe)

Tel.:265-600, anexo 1953

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

## **RESUMEN EJECUTIVO**

- Este documento de farmacovigilancia intensiva caracteriza a los pacientes que recibieron el producto biológico bevacizumab vía intravítreo y los potenciales problemas de seguridad durante y post-procedimiento (control posterior) en el periodo junio a agosto del 2022 en cinco centros asistenciales de EsSalud.
- Bevacizumab es un producto farmacéutico biológico aprobado en diferentes agencias regulatorias a nivel mundial para el tratamiento de algunas enfermedades oncológicas. No obstante, al demostrar que es seguro y eficaz en el tratamiento de la **Degeneración Macular Relacionada a la Edad** (DMRE), la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo ha considerado en el Listado Esencial de Medicamentos. Por lo que, diversas agencias reguladoras en el mundo, incluida la DIGEMID, aprueban su uso fuera de etiqueta para DMRE. Así, en el año 2017, el IETSI lo incluye en el petitorio farmacológico de EsSalud.
- A la fecha, la DIGEMID ha autorizado la comercialización de tres productos farmacéuticos que contienen el principio activo bevacizumab: Avastin de Roche Farma S.A (original-2019), MVASI de Varifarma Perú S.A.C. (biosimilar-2021) y Abxeda de Farmaindustria S.A. (biosimilar-2021).
- Se identificaron un total de 241 pacientes expuestos a bevacizumab. La mayoría de las administraciones fueron realizadas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (62,2 %), siendo la marca Abxeda la utilizada en su totalidad en todos los pacientes.
- Se observó que, del total de pacientes, el 48,5 % corresponde al género femenino y el grupo etario con mayor frecuencia de prescripción fue de 60 años a más (76,64%). Del total de pacientes seguidos, el 88,4 % presentó antecedentes clínicos o comorbilidades siendo las más frecuentes la hipertensión arterial y diabetes mellitus; la mayoría de pacientes no tenían antecedentes de RAM a cualquier medicamento (80.21 %)
- Del total de pacientes expuestos a bevacizumab intravítreo, se identificaron 159 casos con al menos una sospecha de reacción adversa (SRAM) durante el seguimiento, siendo en total 247 eventos adversos (porque un caso puede presentar más de una SRAM). La mediana de SRAM notificada por cada participante fue de dos y dentro de los que presentaron SRAM, sólo 2,9 % (7/159) presentaron más de tres SRAM.
- La SRAM más frecuente fue el dolor ocular. La mayoría de SRAM fueron moderadas y fueron catalogadas como condicionales, según la evaluación de causalidad, por lo que, hasta el momento no representarían alguna causa de preocupación en la seguridad del uso intravítreo de este producto en la institución.

## **LISTA DE ACRÓNIMOS**

ESSALUD	Seguro Social de Salud
ESSI	EsSalud Servicios de Salud Inteligente
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación
DGPCFyT	Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia
CRI-ESSALUD	Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud
PBR	Producto Biológico de Referencia
PBS	Producto Biológico Similar
DETS	Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
DIS	Dirección de Investigación en Salud
SRAM	Sospecha de reacción adversa a medicamento
DMRE	Degeneración Macular Relacionada con la Edad
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
HNERM	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
AV	Agudeza visual
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

## 1. 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 siguientes productos farmacéuticos: los que establece el petitorio farmacológico de EsSalud; a los biológicos y biosimilares, a algunos de estrecho margen terapéutico; a aquellos aprobados mediante dictamen de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y que solicitan implementar Farmacovigilancia y finalmente, a productos que en un determinado periodo de tiempo presente aumento de la frecuencia de las reacciones adversas con la finalidad de evaluar la asociación entre el medicamento sospechoso y las reacciones adveras.

### **Justificación del presente informe**

La Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) ha autorizado la comercialización de tres productos farmacéuticos que contienen el principio activo Bevacizumab: Avastin de Roche Farma S.A (original), MVASI de Varifarma Perú S.A.C. (biosimilar) y Abxeda de Farmindustria S.A. (biosimilar) (3).

Bevacizumab es un producto farmacéutico biológico aprobado en diferentes agencias regulatorias a nivel mundial para el tratamiento de algunas enfermedades oncológicas. No obstante, al demostrar que es seguro y eficaz en el tratamiento de la Degeneración Macular Relacionada a la Edad (DMRE), la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo ha considerado en el Listado Esencial de Medicamentos. Por lo que, diversas agencias reguladoras en el mundo, incluida la DIGEMID, aprueban su **uso fuera de etiqueta** para DMRE. Así, en el año 2017, el IETSI lo incluye en el petitorio farmacológico de EsSalud.

Se ha realizado una búsqueda de información de problemas de seguridad por el uso intravítreo de bevacizumab durante el post-marketing. Sin embargo, la información disponible es limitada. La mayor parte de la evidencia encontrada hace referencia a la marca Avastin y no diferencia por vía de administración. Es esperable que sea así porque la marca Avastin ha sido aprobada hace más de diez años a nivel mundial. Las otras marcas recientemente fueron aprobadas y no en todos los países. Por lo tanto, es importante la implementación de farmacovigilancia intensiva a todas las marcas de bevacizumab disponibles en la institución.

Es importante tener en cuenta que, la farmacovigilancia es una actividad sumamente importante para la caracterización de la seguridad, especialmente, de los productos biológicos sin diferenciación alguna por marca en su monitoreo. La farmacovigilancia a cualquier producto biológico debe realizarse por lote, esto debido que, no existen lotes de producción idénticos. Tanto los productos biológicos de referencia como los productos biosimilares tienen variabilidad intrínseca debido a que se obtienen de organismos vivos y, por ende, el proceso de fabricación puede variar. Por lo tanto, la seguridad del producto biológico no es dependiente de la marca sino del lote, en consecuencia, la

farmacovigilancia se realiza sobre los lotes de los productos biológicos en general.

Finalmente, considerando que el uso de bevacizumab es fuera de etiqueta, la implementación de farmacovigilancia correspondería al Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud, es decir, el CRI-EsSalud, comités de Farmacovigilancia y médicos prescriptores. En ese sentido, el Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud) ha realizado farmacovigilancia intensiva a pacientes expuestos a Bevacizumab de uso intravítreo durante el periodo de junio-agosto 2022, con fines de detectar posibles SRAM de cinco centros asistenciales de la institución.

## **2. ANTECEDENTES**

- Con resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 001-IETSI-ESSALUD-2018, se activa el funcionamiento del Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de ESSALUD (CRI-ESSALUD) como integrante y conductor del Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud.
- Mediante resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N°038-IETSI. EsSalud-2019, de fecha 26 de abril de 2019, se aprobó la "Directiva que regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud", la que establece los criterios normativos y metodológicos para la implementación de las actividades de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia en EsSalud, para prevenir y/o minimizar los riesgos asociados al uso de productos farmacéuticos y dispositivos médicos.
- 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, biológicos y biosimilares o se disponga de insuficiente información sobre su perfil de seguridad (3).
- Con respecto al uso fuera de etiqueta o uso en una indicación clínica no considerada en el registro sanitario, es pertinente mencionar que la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) es la única entidad que tiene la competencia para autorizar este tipo de usos, según lo establecido en el artículo 16 de la Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, por lo tanto, al estar contemplado el uso oftalmológico del producto farmacéutico bevacizumab dentro del PNUME (ver tabla N° 01), la autoridad competente ha autorizado el uso de bevacizumab para su uso intravítreo.
- Con respecto al uso de los productos biosimilares para la indicación clínica fuera de etiqueta aprobada por DIGEMID (uso intraocular), es pertinente mencionar que el "Reglamento que regula la Presentación y Contenido de los Documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos que opten por la vía de la Similaridad" establece en su numeral 7.13 que "En caso que el PBS y el PBR resulten similares en cuanto a eficacia y seguridad para una indicación clínica particular y se cumpla con lo dispuesto en el artículo 4 del presente Reglamento, será suficiente la extrapolación de estos datos a otras indicaciones del PBR (no estudiadas en estudios clínicos independientes del PBS). Por lo tanto, se entiende que los productos biológicos similares que han obtenido un registro sanitario de DIGEMID con estudios comparativos de una condición clínica particular, pueden ser usados para la indicación fuera de etiqueta incluida en el PNUME, por extrapolación

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo primario**

- Caracterizar y vigilar la seguridad del producto biológico bevacizumab mediante inyección intravítreo para el tratamiento de enfermedades oftalmológicas en los pacientes de los departamentos/servicios de oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo, durante el periodo junio-agosto 2022.

#### **3.2 Objetivos secundarios**

- Identificar las características generales (edad, sexo y comorbilidades) y oftalmológicos (indicación, número de dosis de intravítreo y comorbilidades oftalmológicas) de los pacientes que utilizan bevacizumab mediante inyección intravítreo para el tratamiento de enfermedades oftalmológicas en los hospitales seleccionados.
- Describir las características clínicas (tiempo de aparición y duración) de las sospechas de reacciones adversas medicamentosas de los pacientes que utilizan bevacizumab mediante inyección intravítreo para el tratamiento de enfermedades oftalmológicas en los hospitales mencionados anteriormente.
- Describir las características operatorias (lugar de fraccionamiento, marca del producto farmacéutico, lugar de administración, utilización de material aséptico, profesional que realiza el procedimiento, anestésico utilizado, antiséptico utilizado y tiempo del mismo, aguja utilizada, técnica utilizada por el oftalmólogo, cuadrante de inyección intravítreo y utilización de antibiótico postoperatorio) de los pacientes que utilizan bevacizumab mediante inyección intravítreo para el tratamiento de enfermedades oftalmológicas en los hospitales elegidos.

### **4. MÉTODOS**

#### **4.1. Diseño**

Se realizó un seguimiento intensivo de tres semanas a pacientes expuestos a bevacizumab intravítreo desde el 01 de junio hasta el 30 de agosto del 2022 en los centros asistenciales Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo.

El seguimiento intensivo se realizó durante el proceso de administración de bevacizumab, luego se hicieron tres llamadas telefónicas por paciente hasta dos semanas posteriores de la administración.

#### **4.2. Participantes**

Se consideraron a todos los pacientes programados para recibir la inyección intravítreo de bevacizumab y con la indicación debido a diversas enfermedades de la retina. Desde el 01

de junio hasta el 30 de agosto del 2022 se inscribieron de forma prospectiva en este estudio los pacientes que tuvieron programación operatoria por el servicio de oftalmología de los hospitales mencionados anteriormente.

- **Criterios de elegibilidad**

**Criterios de inclusión:**

Para ser elegibles los participantes debían tener la indicación de aplicación intravítreas y recibir la administración del biosimilar.

**Criterios de exclusión:**

Aquellos pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión.

- **Reclutamiento de participantes**

Los participantes para farmacovigilancia intensiva fueron reclutados el día de la intervención, el seguimiento se realizó en veintiséis fechas distintas con una duración total de 92 días, del 01 de junio hasta el 30 de agosto del 2022.

- **Seguimiento de participantes**

El personal responsable de la farmacovigilancia intensiva se encargó de acompañar al oftalmólogo durante todo el proceso de administración del producto con la finalidad de registrar información sobre los productos farmacéuticos utilizados (antisépticos, antibióticos, analgésicos, entre otros), técnica de administración y si el paciente presentó algún evento adverso inmediatamente después de la administración intravítreas de bevacizumab.

Se continuó con un seguimiento presencial a las 24 horas de la intervención, durante el primer control postoperatorio de rutina, en compañía del médico oftalmólogo tratante y de presentarse alguna sospecha de reacción adversa a bevacizumab, se procedió a registrar la información correspondiente (anexo 2).

Adicionalmente, se implementó un seguimiento telefónico que incluyó dos llamadas telefónicas a cada paciente, las cuales consistieron en una entrevista en la que abordaron interrogantes en busca de señales o sospechas de reacciones adversas relacionadas a la administración de bevacizumab. En el caso que el paciente manifestó alguna SRAM y no se recuperó en el periodo de seguimiento, se realizó una llamada adicional para conocer el desenlace de la misma. El seguimiento se detalla a continuación:

**Tabla N° 01.** Esquema de seguimiento de participantes

Días de controles	Tipo de control
Día 1	Día del procedimiento (inmediata a la aplicación)
Día 2	Día de control postoperatorio
Día 4	Seguimiento telefónico 1
Día 7	Seguimiento telefónico 2

En las ocasiones en las que un participante, en el día programado respectivo, no pudiese ser contactado, el encargado de farmacovigilancia reprogramó hasta en tres (03) ocasiones llamadas telefónicas en un máximo de los siguientes siete (07) días calendarios.

#### **4.3 Procedimiento y técnica de recolección de datos**

Para la recolección de antecedentes personales del participante, se encargó cada profesional que acompañó al participante durante todo el procedimiento de administración intravítreo de bevacizumab; en una primera parte, se entrevistó a los pacientes programados para registrar su historial médico e información sobre los medicamentos que consumen antes de la inyección intravítreo y otras características relevantes para la intervención, posteriormente se revisó la historia clínica virtual (ESSI) del participante en busca de antecedentes no descritos, así como, confirmación del motivo de indicación, entre otros detalles específicos de las patologías del participante.

Cuando el participante pasó a la sala de operaciones, el mismo profesional realizó la evaluación de las características operatorias de administración del medicamento como lugar de fraccionamiento del medicamento, lugar de administración, utilización de material aséptico, profesional que realiza el procedimiento, anestésico utilizado, antiséptico utilizado y tiempo de uso del mismo, aguja utilizada, técnica utilizada por el oftalmólogo, cuadrante de inyección intravítreo, conversación en sala de operaciones y utilización de antibiótico postoperatorio, como se detalla en el anexo 1. Cabe resaltar que, todos los oftalmólogos realizaron el lavado de manos, utilizaron guantes, bata, gorro, botas y mascarilla quirúrgica estéril y los pacientes hicieron uso de bata, botas y gorro quirúrgico.

El registro de notificaciones de sospechas de reacciones adversas se inició inmediatamente después de la administración del medicamento intravítreo, entonces se realizó de forma presencial durante la estancia del participante en el centro quirúrgico y durante el control postoperatorio uno (a las 24 horas de la intervención), que se realiza de rutina por el oftalmólogo tratante. Posteriormente se realizó por vía telefónica, de esta forma, se procedió a contactar a cada participante según el cronograma mostrado en la tabla N°01. El tamizaje telefónico consistió en una entrevista breve, que buscó determinar: la presencia o ausencia de molestias locales (oculares) o sistémicas, las cuales podrían corresponder a una reacción adversa medicamentosa; la ingesta reciente de un nuevo medicamento que podría relacionarse con el tratamiento de una molestia no mencionada en la primera interrogante; y conocer si, durante el seguimiento, requirió asistencia médica o la realización de procedimientos de algún tipo, ya que podría también referirse a una condición no descrita o al tratamiento de la misma (anexo 2).

- **Registro de sospechas de reacción adversa medicamentosa**

Para fines de farmacovigilancia se consideró una sospecha de reacción adversa medicamentosa (SRAM) a la aparición o empeoramiento de cualquier síntoma, signo, o enfermedad que es temporalmente asociada a la administración intravítreo de bevacizumab, que podría tener relación de causalidad, de este modo, en los casos que se observó una SRAM se procedió a su registro en el formato de registro individual de cada participante (anexo 2), así también, se describieron sus

características, tiempo, localización, gravedad, posibles causas alternativas, examen físico de estar disponible y alguna otra observación de relevancia a criterio del profesional responsable. Culminado el seguimiento individual del participante se procedió al traslado de la información obtenida a la base RAM en Excel.

- **Procedimiento de validación y evaluación de causalidad de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas.**

Para la evaluación de causalidad de la SRAM se contó con la colaboración de los profesionales del Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CRI-EsSalud) que realizaron el seguimiento de farmacovigilancia intensiva, así como el apoyo de tres residentes Químicos farmacéuticos. Para la evaluación de causalidad se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna modificado para categorizar las SRAM como improbable, condicional, posible, probable o definida según la puntuación obtenida (anexo 3). Una vez culminada la etapa de evaluación y validación de las notificaciones de SRAM, esta información fue enviada de acuerdo con la normatividad nacional vigente a DIGEMID.

#### **4.4 Variables**

Para el análisis de la variable dependiente “presencia de las sospechas de reacciones adversas medicamentosas relacionadas con la administración de bevacizumab” se incluyeron las siguientes variables independientes: características generales (edad, sexo y comorbilidades), oftalmológicos (motivo de indicación de bevacizumab, número de dosis de intravítreo y comorbilidades) y operatorias (profesional que realiza el procedimiento, tiempo de antiséptico sobre la conjuntiva, aguja utilizada, técnica utilizada por el oftalmólogo, cuadrante de inyección intravítreo) como se detalla en la tabla N°02.

**Tabla N° 02.** Operacionalización de variables

Variables	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Código	Número de registro según grupo de seguimiento.	Cualitativo	Nominal	Números
Centro asistencial	Iniciales del hospital nacional donde se realizó el seguimiento de farmacovigilancia intensiva.	Cualitativo	Nominal	-HNERM -HNGAI -HNASS -HNCASE
DNI	Número del documento de identidad del paciente.	Cualitativo	Nominal	Números
Teléfono	Número telefónico del paciente.	Cualitativo	Nominal	Números
Sexo	Sexo de nacimiento del paciente.	Cualitativo	Nominal	-Femenino -Masculino
Edad	Edad en años del paciente.	Cuantitativo	Discreta	Números
Antecedentes clínicos	Patologías previas presentadas por el paciente.	Cualitativo	Nominal	-Si -No
Diabetes mellitus	Antecedente de diabetes mellitus.	Cualitativo	Nominal	-Si -No

Hipertensión arterial	Antecedente de HTA.	Cualitativo	Nominal	-Si -No
Neoplasia maligna	Antecedente de NM.	Cualitativo	Nominal	-Si -No
Trastorno gastrointestinal	Antecedente o presencia de alguna condición del TGI: patologías esofágicas, gástricas, intestinales o colorrectales.	Cualitativo	Nominal	-Si -No
Enfermedad renal crónica	Antecedente o presencia de sufrir de ERC.	Cualitativo	Nominal	-Si -No
Covid-19	Antecedente de sufrir de COVID-19.	Cualitativo	Nominal	-Si -No
Otros	Patologías previas no mencionadas anteriormente.	Cualitativo	Nominal	Nombre de la patología
Antecedentes oftalmológicos	Patologías oftalmológicas previas presentadas por el paciente.	Cualitativo	Nominal	-Si -No
Catarata	Antecedente de sufrir de catarata o de una intervención quirúrgica por la misma.	Cualitativo	Nominal	-Si -No
Glaucoma	Antecedente de sufrir de glaucoma.	Cualitativo	Nominal	-Si -No
Reti DM	Antecedente de sufrir de retinopatía diabética.	Cualitativo	Nominal	-Si -No
Reti HTA	Antecedente de sufrir de retinopatía hipertensiva.	Cualitativo	Nominal	-Si -No
Otros	Patologías oftalmológicas previas no mencionadas anteriormente.	Cualitativo	Nominal	Nombre de la patología
Exposición a medicamentos	Producto farmacéutico que el paciente ha tomado en los últimos quince días, en especial aquellos que tienen un tiempo de vida media prolongado.	Cualitativo	Nominal	-Si -No
Medicamento 1	Producto farmacéutico que el paciente ha tomado en los últimos quince días.	Cualitativo	Nominal	Nombre del producto farmacéutico
Medicamento 2	Producto farmacéutico que el paciente ha tomado en los últimos quince días.	Cualitativo	Nominal	Nombre del producto farmacéutico
Medicamentos oftalmológicos	Producto farmacéutico oftalmológico que el paciente ha tomado en los últimos quince días	Cualitativo	Nominal	Nombre del producto farmacéutico
Lugar de fraccionamiento	Lugar o ambiente utilizado para el fraccionamiento del frasco de bevacizumab. en dosis unitarias.	Cualitativo	Nominal	-Farmacia -Oftalmología
Indicación (CIE10)	La Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión,	Cualitativo	Nominal	-H33.0 -H34.8 -H35.0 -H35.1 -H35.2 -H35.3

	(patología que motivó la indicación médica para la administración del biosimilar mediante inyección intravítreo).			-H35.4 -H35.5 -H35.8 -H36.0 -H43.1 -Otros
Nº de dosis	Número de dosis de la inyección intravítreo	Cuantitativo	Discreta	
Marca	Nombre de la marca al que pertenece el producto bevacizumab.	Cualitativo	Nominal	
Laboratorio	Nombre de laboratorio al que pertenece el producto	Cualitativo	Nominal	
Lote	Número de lote al que pertenece el producto	Cualitativo	Nominal	
R.S.	Número de registro sanitario al que pertenece el producto	Cualitativo	Nominal	
Fecha de procedimiento	Fecha de procedimiento de aplicación intravítreo	Cualitativo	Nominal	dd/mm/aa
Turno de procedimiento	Momento del día en el que se realizó el procedimiento de aplicación intravítreo	Cualitativo	Nominal	-Mañana -Tarde
Lugar de procedimiento	Lugar o ambiente utilizado para la administración intravítreo al participante.	Cualitativo	Nominal	-Sala de operaciones -Tópico -Consultorio médico
Ojo	Globo ocular en el cual se aplicó la inyección intravítreo	Cualitativo	Nominal	-Derecho -Izquierdo -Ambos
Dosis administrada	Es la cantidad de bevacizumab. que se administra para lograr eficazmente un efecto determinado.	Cualitativo	Nominal	-1.25 MG -2.5 MG -Otros -NHI
Uso de implementos	Implementos utilizados por el administrador de bevacizumab. (gorro, mascarilla, guantes, ropa quirúrgica, mandilón y botas).	Cualitativo	Nominal	-Incompleteo -Completo -NHI
Lavado de manos	Si realizo el lavado de manos el administrador de bevacizumab.	Cualitativo	Nominal	-Si -No -NHI
Oftalmólogo	Profesional que realizó el procedimiento de aplicación intravítreo con bevacizumab.	Cualitativo	Nominal	-Oftalmólogo -Residente
Iniciales del medico	Iniciales del profesional que realizó el procedimiento de aplicación intravítreo con bevacizumab.	Cualitativo	Nominal	
Anestésico	Anestésico aplicado antes del procedimiento	Cualitativo	Nominal	-Proparacaína 0.5% -Lidocaína 2% -Otro -NHI
Antiséptico	Antiséptico aplicado antes	Cualitativo	Nominal	-Yodopovidona

	del procedimiento			5% -Yodopovidona 10% -Otro -NHI
Tiempo de antiséptico (seg)	Tiempo en segundos de exposición en la conjuntiva del antiséptico utilizado en la inyección intravítreo	Cuantitativo	Discreto	
Blefaróstato	Indicar si el profesional de salud uso el blefaróstato.	Cualitativo	Nominal	-Si -No -NHI
Características de la aguja	Número de calibre de la aguja utilizada para la inyección intravítreo de bevacizumab.	Cualitativo	Nominal	-26 -30 -NHI
Inserción	Cuadrante del globo ocular en el que se aplicó bevacizumab.	Cualitativo	Nominal	-TS -TI -Otro -NHI
ATB Pre-SOP	Indicar si se aplicó algún antibiótico antes de la inyección intravítreo	Cualitativo	Nominal	-TS -TI -Otro -NHI
Especifique	Indicar el nombre del producto farmacéutico aplicado.	Cualitativo	Nominal	-Moxifloxacino -Ciprofloxacino -Otro -NA -NHI
ATB post-SOP	Indicar si se aplicó algún antibiótico después de la inyección intravítreo	Cualitativo	Nominal	-TS -TI -Otro -NHI
Especifique	Indicar el nombre del producto farmacéutico aplicado.	Cualitativo	Nominal	-Moxifloxacino -Ciprofloxacino -Otro -NA -NHI
Al menos 1 SRAM	Indicar si el paciente tuvo alguna SRAM.	Cualitativo	Nominal	-Si -No -NHI
Contesto llamadas	Indicar si el paciente respondió las llamadas telefónicas que se le realizaron.	Cualitativo	Nominal	-Si -No -NHI
SRAM inmediata (OP-IV)día 1	Indicar si el paciente tuvo alguna SRAM después de la intervención.	Cualitativo	Nominal	-Si -No -NHI
Nombre de la SRAM	Hallazgo de síntoma y signo desfavorable o involuntario, así como enfermedad que sigue luego de la aplicación intravítreo de producto biosimilar y que no necesariamente tiene una relación causal con su uso.	Cualitativo	Nominal	Término según MedDra
SOC afectado	Clasificación por SOC (según órgano y sistema)	Cualitativo	Nominal	

Se detectó SRAM (control día 2)	Indicar si el paciente tuvo alguna SRAM.	Cualitativo	Nominal	-Si -No -NHI
Nombre de la SRAM	Hallazgo de síntoma y signo desfavorable o involuntario, así como enfermedad que no necesariamente tiene una relación causal con el uso del producto biosimilar.	Cualitativo	Nominal	Término según MedDra
SOC afectado	Clasificación por SOC (según órgano y sistema)	Cualitativo	Nominal	
Se detectó SRAM (control día 4)	Indicar si el paciente tuvo alguna SRAM.	Cualitativo	Nominal	-Si -No -NHI
Nombre de la SRAM	Hallazgo de síntoma y signo desfavorable o involuntario, así como enfermedad que no necesariamente tiene una relación causal con el uso del producto biosimilar.	Cualitativo	Nominal	Término según MedDra
SOC afectado	Clasificación por SOC (según órgano y sistema)	Cualitativo	Nominal	
Se detectó SRAM (control día 7)	Indicar si el paciente tuvo alguna SRAM.	Cualitativo	Nominal	-Si -No -NHI
Nombre de la SRAM	Hallazgo de síntoma y signo desfavorable o involuntario, así como enfermedad que no necesariamente tiene una relación causal con el uso del producto biosimilar.	Cualitativo	Nominal	Término según MedDra
SOC afectado	Clasificación por SOC (según órgano y sistema)	Cualitativo	Nominal	
Días después de la aplicación en el que apareció la SRAM	Número de días después de la aplicación intrávitrea con bevacizumab que apareció la SRAM.	Cuantitativo	Discreto	
Fecha inicial de SRAM	Día en el que se manifiesta la sospecha de reacción adversa.	Cualitativo	Nominal	dd/mm/aa
Fecha final de SRAM	Día final que se manifiesta la sospecha de reacción adversa.	Cualitativo	Nominal	dd/mm/aa
Duración de la SRAM	Número de días desde el inicio de la sospecha de reacción adversa hasta su desaparición.	Cualitativo	Nominal	
Evolución de la RAM	Estado final del paciente.	Cualitativo	Nominal	-Recuperado -Aún no se recupera -Se desconoce -Otro
Tratamiento de la RAM	Indicar si recibió tratamiento con productos farmacéuticos a causa del SRAM presentado.	Cualitativo	Nominal	-Si -No
Descripción del	Nombrar el tratamiento	Cualitativo	Nominal	

tratamiento	brindado con productos farmacéuticos.			
SRAM grave	Indicar si la SRAM fue grave, si es así indicar como puso en riesgo la vida del paciente.	Cualitativo	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Puso en riesgo la vida</li> <li>- Prolongó la hospitalización</li> <li>- Produjo incapacidad</li> <li>- Produjo anomalía congénita</li> <li>- No</li> </ul>

#### 4.5 Limitaciones

El sesgo de información podría influir en la detección de sospechas de reacciones adversas en los participantes de la farmacovigilancia intensiva, por tanto, entre las medidas adoptadas para minimizarlo se estableció la estandarización de la terminología a usar para las SRAM (de acuerdo al MedDRA) por los responsables del seguimiento tanto de manera presencial como telefónica. Finalmente, después de cada fecha de seguimiento los reportes positivos para SRAM fueron evaluados y corregidos por el responsable de la actividad a manera de control de calidad de la información.

#### 4.6 Análisis estadístico

##### - **Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables**

Estadística descriptiva: en el caso de variables categóricas se utilizaron las frecuencias absolutas y relativas en porcentajes y para variables cuantitativas se emplearon en caso de tener una distribución normal la media y la desviación estándar, del mismo modo, en las variables sin distribución normal se utilizaron como medidas de tendencia central la mediana y el rango intercuartílico.

##### - **Programas a utilizar para análisis de datos**

Se utilizó el paquete estadístico SPSS 24 para realizar el resumen de la información y el análisis estadístico.

#### 4.7 Aspectos éticos

Las actividades de farmacovigilancia intensiva de acuerdo con la directiva institucional vigente de farmacovigilancia y tecnovigilancia, Nº002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, no requieren la aprobación por un comité de ética, pues la farmacovigilancia se considera una extensión de la labor asistencial del paciente, no obstante, de requerirse la publicación de estos resultados, este sí requerirá su evaluación por la Dirección de Investigación en Salud (DIS) del IETSI y por el comité de ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, de esta manera, en ningún momento se vulneró las normas y los reglamentos éticos de una investigación biomédica.

Asimismo, durante la ejecución de la actividad en ningún momento se expuso a los participantes a algún tipo de riesgo adicional, dado que la metodología es estrictamente observacional sin posibilidad de influenciar las decisiones clínicas ni alterar la ejecución de algún procedimiento del tratamiento de los pacientes. Por último, como señala la Organización Mundial de la Salud (OMS), la confidencialidad es un principio fundamental de la farmacovigilancia, por lo cual, durante el registro de sospechas de reacciones adversas y para el manejo de datos personales se utilizó únicamente un código de siete dígitos para de así mantener el anonimato de los registros.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Participantes

El seguimiento incluyó a 241 pacientes, de los cuales 05 pacientes recibieron en ambos ojos en distintas fechas el biosimilar de bevacizumab intravítreo con antibióticos postoperatorios, se administró bajo precauciones asépticas en la sala de operaciones. Todos los pacientes recibieron anestesia (proparacaína en solución oftalmológica al 0.5%) y asepsia con yodopovidona 5% antes de la inyección intravítreo se dejó reposar por unos minutos. Además, a todos los pacientes se le administró antibiótico después de la aplicación.

### 5.2 Resultados descriptivos

La mediana de la edad de los pacientes fue de 70 años. Se presentó un caso único de un bebé de 4 meses, el cual tuvo la indicación de la aplicación intravítreo del biosimilar de bevacizumab por retinopatía de la prematuridad y en este caso recibió la aplicación en ambos ojos.

La edad mínima de los pacientes fue 35 años y la máxima 91 años, de los 241 pacientes incluidos en el análisis 124/241 (51,5%) fueron mujeres. Más de la mitad de los pacientes 150/241 (62,2%) fueron del HNERM, entre los antecedentes clínicos 213/241 (88,4%) presentaron alguna comorbilidad, las más frecuentes fueron hipertensión arterial 114/241 (47.3%) y diabetes mellitus 113/241 (46,9%). Se identificó, además, que el 52,7% tiene hipotiroidismo y/o asma bronquial. Más del 80% no presentaba antecedentes de RAM.

**Tabla N° 03.** Características generales y comorbilidades de los pacientes de farmacovigilancia intensiva con bevacizumab intravítreo.

Características Generales	N=241	
	n	%
<i>Sexo</i>		
Femenino	124	51.5%
Masculino	117	48.5%
<i>Mediana de edad (en años) ± IQR</i>	70 (63-78)	
<i>Centro Asistencial</i>		
Hosp. Nac. Edgardo Rebagliati Martins	150	62.2%
Hosp. Nac. Alberto Sabogal	40	16.6%
Hosp. Nac. Carlos Aberto Seguín Escobedo	33	13.7%
Hosp. Nac. Guillermo Almenara Irigoyen	18	7.5%
<i>Comorbilidades</i>		
Si	213	88.4%
No	27	11.2%
ND	1	0.4%
<i>Diabetes Mellitus (DM)</i>		
Si	113	46.9%
No	127	52.7%
ND	1	0.4%
<i>Hipertensión Arterial (HTA)</i>		
Si	114	47.3%
No	126	52.3%
ND	1	0.4%
<i>Neoplasia maligna (NM)</i>		
Si	13	5.39%
No	227	94.19%
ND	1	0.41%
<i>Trastorno Gastrointestinal (TGI)</i>		
Si	9	3.73%
No	231	95.85%
ND	1	0.41%
<i>Enfermedad Renal Crónica (ERC)</i>		
Si	25	10.37%
No	215	89.21%
ND	1	0.41%
<i>COVID-19</i>		
Si	4	1.66%
No	236	97.93%
ND	1	0.41%
<i>Otros</i>		
Si	127	52.7%
No	113	46.9%
ND	1	0.4%

ND=No hay datos

El total de pacientes intervenidos fue 241, de los cuales 140/241 (58,1%) presentaron algún antecedente oftalmológico, el más frecuente fue catarata 51/241 (21,2%) seguido por retinopatía diabética 27/241 (11,2%). Entre los otros antecedentes oftalmológicos 75/241 (31,1%) se encuentran hemorragia ocular, maculopatía y degeneración de la mácula como los más frecuentes.

**Tabla N° 04.** Características oftalmológicas de los pacientes de farmacovigilancia intensiva con bevacizumab intravítreo.

<b>Características Oftalmológicas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Antecedentes Oftalmológicos</i>		
Si	140	58.1%
No	100	41.5%
ND	1	0.4%
<i>Catarata</i>		
Si	51	21.2%
No	189	78.4%
ND	1	0.4%
<i>Glaucoma</i>		
Si	25	10.4%
No	215	89.2%
ND	1	0.4%
<i>Retinopatía Diabética</i>		
Si	27	11.2%
No	213	88.4%
ND	1	0.4%
<i>Retinopatía Hipertensiva</i>		
Si	4	1.7%
No	236	97.9%
ND	1	0.4%
<i>Otros</i>		
Si	75	31.1%
No	165	68.5%
ND	1	0.4%

ND=No hay datos

La principal indicación fue la degeneración de la mácula y del polo posterior del ojo 168/241 (68,9%), seguido por Otros trastornos especificados de la retina 46/241 (19,1%) y retinopatía diabética 8/241 (3,3%). La mediana de dosis intravítreas de los pacientes fue de 1 aplicación previa, el ojo derecho fue el más intervenido 122/241 (50,6%) y las inyecciones intravítreas fueron realizadas por el oftalmólogo (89,6%).

La marca del biosimilar de bevacizumab usada en su totalidad fue ABXEDA. La mayoría de las inyecciones intravítreas con este producto tuvieron como lugar de fraccionamiento la unidad de mezclas de farmacia (81,3%), mientras que el 18,7% se realizó en el servicio de oftalmología; como lugar de administración fue la sala de operaciones en el caso de todos los pacientes; también utilizaron material aséptico (gorro, mascarilla, guantes quirúrgicos, chaqueta y pantalón, mandilón y botas

quirúrgicas) y en todas las intervenciones se observó que se realizó lavado de manos por el oftalmólogo.

Durante las intervenciones, se utilizó invariablemente la proparacaína en solución oftálmica al 0,5%, como antiséptico la yodopovidona al 5% y blefaróstato. Se pudo observar que el 45,2% de las administraciones se realizaron en la zona temporal superior del globo ocular y la aguja de calibre 30 gauge fue la más utilizada (82,2%). Asimismo, en la mayoría de casos se aplicó moxifloxacino posterior al procedimiento (97%). Finalmente, en todos los casos se indicó paracetamol a demanda y el uso de moxifloxacino oftálmico.

**Tabla N° 05.** Características operatorias de los pacientes de farmacovigilancia intensiva con bevacizumab intravítreo.

Características Operatorias	N=241	
<b>Indicación de Bevacizumab intravítreo</b>	n	%
Desprendimiento de retina con ruptura	1	0,4%
Otras oclusiones vasculares retinianas	3	1,2%
Retinopatías del fondo y cambios vasculares retinianos	2	0,8%
Retinopatías de la prematuridad	1	0,4%
Otras retinopatías proliferativas	1	0,4%
Degeneración de la mácula y del polo posterior del ojo	166	68,9%
Degeneración periférica de la retina	2	0,8%
Distrofia hereditaria de la retina	1	0,4%
Otros trastornos especificados de la retina	4	1,7%
Retinopatía diabética	46	19,1%
Hemorragia del vítreo	8	3,3%
Otros	5	2,1%
ND	1	0,4%
<b>Mediana de número de dosis de dosis previas de inyecciones intravítreas ± IQR</b>	1 (1- 2)	
<b>Ojo intervenido</b>		
Derecho	122	50,6%
Izquierdo	109	45,2%
Ambos	10	4,1%
<b>Nivel de formación profesional del realizador del procedimiento</b>		
Residente de Oftalmología	25	10,4%
Médico Oftalmólogo	216	89,6%
<b>Mediana de tiempo (segundos) de yodopovidona sobre la conjuntiva ± IQR</b>	200 (180 - 300)	
<b>Calibre de aguja utilizada</b>		
26 gauge	6	2,5%
30 gauge	198	82,2%
ND	37	15,4%

ND=No hay datos

La mayoría de los pacientes 159/241 (66%) notificó al menos una sospecha de reacción adversa durante el seguimiento, la mediana de SRAM notificada por cada participante fue de dos y dentro de los que presentaron SRAM, sólo 2,9% (7/159) presentaron más de tres SRAM. No se identificó SRAM en el bebé participante.

**Tabla N° 06.** Riesgo absoluto de aparición de SRAM en los pacientes de farmacovigilancia intensiva con bevacizumab intravítreo.

	N=241	
	n	%
<b>Participantes sin SRAM</b>	82	34,0%
<b>Participantes con SRAM</b>		
Según número		
Una SRAM	93	38,6%
Dos SRAM	44	18,3%
Tres SRAM	15	6,2%
Cuatro SRAM	6	2,5%
Cinco SRAM	1	0,4%

SRAM: Sospecha de Reacción

Adversa Medicamentosa

En los noventa y dos días de seguimiento a los 241 pacientes se notificaron 247 eventos adversos, dentro de estos, 220 mantuvieron la categoría de eventos adversos por no presentar criterios de causalidad que relacionen el evento con la administración del bevacizumab intravítreo. Del resto, 27 se analizaron como sospechas de reacción adversa encontrándose que todas corresponden a la categoría de causalidad “ posible” según el algoritmo de Karch y Lasagna modificado, además, no se notificó ninguna SRAM grave, correspondiendo a la mayor parte (67,2%) de las SRAM notificadas a la categoría leve.

**Tabla N° 07.** Clasificación según categoría de causalidad y gravedad de las sospechas de reacciones adversas medicamentosas notificadas en la farmacovigilancia intensiva con bevacizumab intravítreo

Clasificación de SRAM	N=247	
	n	%
<b>Según Causalidad</b>		
Possible	27	10.9%
Improbable	9	3.6%
Condicional	211	85.4%
<b>Según gravedad</b>		
Leve	166	67.2%
Moderado	81	32.8%
Grave	0	0.0%

Las sospechas de reacciones adversas mayormente notificadas fueron las oftálmicas (94,3%) y dentro de este grupo la más notificada fue dolor ocular (38,5%), hiperemia ocular (9,3%), secreción ocular (5,7%), sensación de ardor en el ojo (5,3%) y sensación de cuerpo extraño en el ojo (5,3%).

**Tabla N° 08.** SRAM de acuerdo al System Organ Class (SOC).

<b>System Organ Class (SOC)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Oculares	233	94.3%
Neurológico	11	4.5%
Generales	1	0.4%
Gastrointestinales	2	0.8%
<b>Preferred Terms (PT)</b>		
Dolor Ocular	95	38.5%
Hiperemia ocular	23	9.3%
Secreción Ocular	14	5.7%
Sensación de ardor en el ojo	13	5.3%
Sensación de cuerpo extraño en el ojo	13	5.3%
Hemorragia conjuntival	11	4.5%
Prurito en el ojo	11	4.5%
Visión Borrosa	10	4.0%
Cefalea	9	3.6%
Miodesopsia	7	2.8%
Inflamación Ocular	5	2.0%
Irritación Ocular	5	2.0%
Sensación de cuerpo extraño en el ojo	4	1.6%
Células flotantes en el vítreo	3	1.2%
Ojo rojo	3	1.2%
Opacidad ocular	3	1.2%
Defecto del campo visual	2	0.8%
Escotoma	2	0.8%
Mareo	2	0.8%
Náuseas	2	0.8%
Sangre en el ojo	2	0.8%
Dolor facial	1	0.4%
Edema conjuntival	1	0.4%
Edema palpebral	1	0.4%
Edema por punción	1	0.4%
Hemorragia intravítreo	1	0.4%
Hemorragia ocular	1	0.4%
Hemorragia subconjuntival	1	0.4%
Lagrimeo	1	0.4%

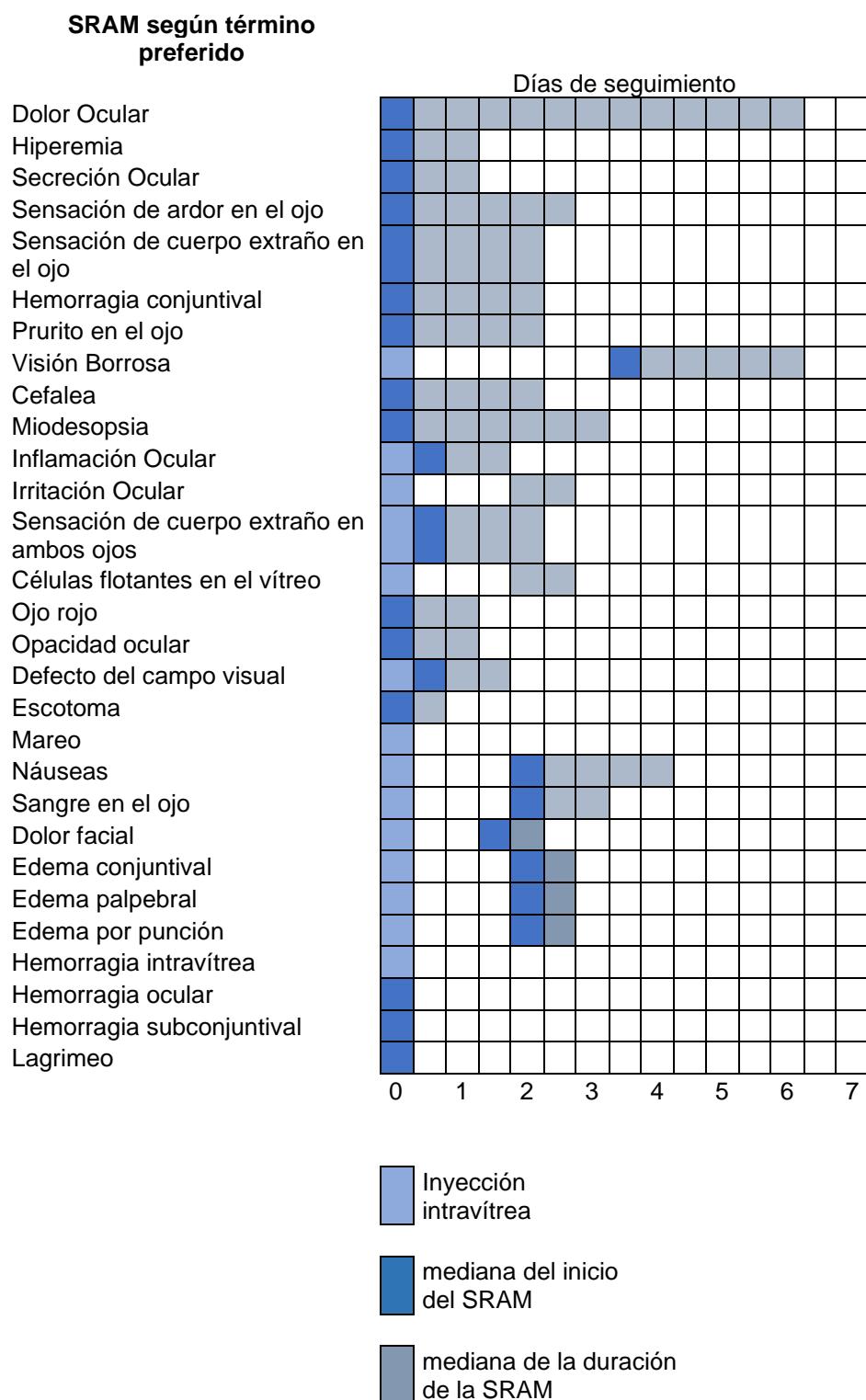
De acuerdo a la evaluación de causalidad (según el algoritmo de Karch y Lasagna modificado), la mayoría de los reportes fueron catalogados como CONDICIONAL al producto biológico (Tabla 9), esto debido a que el procedimiento de por sí es invasivo y las SRAM podrían deberse a este factor.

**Tabla N° 09.** Sospechas de reacciones adversas medicamentosas notificadas de acuerdo al Medical Dictionary for Regulatory Activities

Niveles de Jerarquía Estructural de MedDRA <b>System Organ Class (SOC)</b>	N=247		<b>Categoría de causalidad</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>	Possible	Improbable	Condisional
Oculares	233	94.3%	16	9	208
Neurológicos	11	4.5%	9	0	2
Generales	1	0.4%	0	0	1
Gastrointestinales	2	0.8%	2	0	0
<b>Preferred Terms (PT)</b>					
Dolor Ocular	95	38.5%	4	1	90
Hiperemia	23	9.3%	0	1	22
Secreción Ocular	14	5.7%	0	0	14
Sensación de ardor en el ojo	13	5.3%	0	0	13
Sensación de cuerpo extraño en el ojo	13	5.3%	0	0	13
Hemorragia conjuntival	11	4.5%	2	0	9
Prurito en el ojo	11	4.5%	1	2	8
Visión Borrosa	10	4.0%	2	0	8
Cefalea	9	3.6%	8	0	1
Miodesopsia	7	2.8%	0	0	7
Inflamación Ocular	5	2.0%	1	1	3
Irritación Ocular	5	2.0%	2	0	3
Sensación de cuerpo extraño en el ojo	4	1.6%	0	0	4
Células flotantes en el vítreo	3	1.2%	0	1	2
Ojo rojo	3	1.2%	0	0	3
Opacidad ocular	3	1.2%	0	1	2
Defecto del campo visual	2	0.8%	1	0	1
Escotoma	2	0.8%	0	1	1
Mareo	2	0.8%	1	0	1
Náuseas	2	0.8%	2	0	0
Sangre en el ojo	2	0.8%	1	0	1
Dolor facial	1	0.4%	0	0	1
Edema conjuntival	1	0.4%	0	1	0
Edema palpebral	1	0.4%	0	0	1
Edema por punción	1	0.4%	0	0	1
Hemorragia intravítreo	1	0.4%	1	0	0
Hemorragia ocular	1	0.4%	1	0	0
Hemorragia subconjuntival	1	0.4%	0	0	1
Lagrimeo	1	0.4%	0	0	1

De acuerdo a la clasificación MedDRA, se identificaron 29 tipos de sospechas de reacciones adversas medicamentosas, a partir de los cuales se observó que el 93% (15/29) aparecieron el mismo día de la aplicación siendo la mediana de duración del problema de seguridad, dos días (figura N° 01).

**Figura N° 01.** Características temporales de las sospechas de reacciones adversas medicamentosas notificadas en la farmacovigilancia intensiva del biosimilar de bevacizumab intravítreo



## **6. CONCLUSIONES**

De 241 pacientes expuestos a Bevacizumab intravítreo de cinco centros asistenciales de la institución, más del 60% presentaron al menos una sospecha de reacción adversa al producto (SRAM), siendo la más frecuente el dolor ocular. La mayoría de SRAM fueron moderadas y fueron catalogadas como condicionales (teniendo como causa alternativa más verosímil al procedimiento de administración invasivo), según la evaluación de causalidad, por lo que, hasta el momento el uso de Bevacizumab intravítreo de la marca Abxeda no representarían alguna causa de preocupación en la seguridad del uso intravítreo de este producto en la institución.

## **7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1.- ESSALUD-IETSI. Recomendaciones para la preparación de Bevacizumab inyección intravítreo. Disponible en:  
[http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecnico/inf\\_preparacion\\_de\\_bevacizumab.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecnico/inf_preparacion_de_bevacizumab.pdf)
- 2.- Ficha técnica de Avastin. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- 3.- Ficha técnica de Mvasi. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- 4.-Ficha técnica de AYBINTIO. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

## 8. ANEXOS

### Anexo 01: FORMATO DE EVALUACIÓN DE CONDICIONES DE ADMINISTRACIÓN DE ABXEDA

Código de paciente

Marca de bevacizumab: \_\_\_\_\_, RS: \_\_\_\_\_ Lote: \_\_\_\_\_ Dosis administrada: \_\_\_\_\_

DATOS DEL PACIENTE				
Nombre del paciente:		Ojo programado: Fecha de iny (dd/mm/aa):		
DATOS RELACIONADOS A LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTO				
Lugar de fraccionamiento	<input type="checkbox"/> Oftalmología <input type="checkbox"/> Unidad de mezclas de farmacia <input type="checkbox"/> Otro (describa):			
DATOS RELACIONADOS A LA ADMINISTRACIÓN				
Lugar de administración	<input type="checkbox"/> Sala de operaciones <input type="checkbox"/> Consultorio médico	<input type="checkbox"/> Tópico de procedimientos <input type="checkbox"/> Otro (describa):		
Asepsia (marcar todos los implementos utilizados por el profesional que aplica el producto)	<input type="checkbox"/> Gorro <input type="checkbox"/> Mascarilla <input type="checkbox"/> Guantes <input type="checkbox"/> Ropa quirúrgica <input type="checkbox"/> Mandilón <input type="checkbox"/> Botas			
	Lavado de manos: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
Profesional encargado del procedimiento	<input type="checkbox"/> Residente de oftalmología <input type="checkbox"/> Oftalmólogo <input type="checkbox"/> Otro			
Datos intraoperatorios	Anestesia utilizada <input type="checkbox"/> Proparacaína en solución oftalmológica al 0.5% <input type="checkbox"/> Lidocaína subconjuntival al 2% <input type="checkbox"/> Otro (describa):		Marcar:  ¿Utilizo guantes? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO  ¿Utilizo mascarilla? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
	Antiséptico utilizado Yodo povidona 5% <input type="checkbox"/> Yodo <input type="checkbox"/> povidona 10% <input type="checkbox"/> Otro desinfectante (describa):			
	Tiempo de desinfectante sobre la esclera: _____ segundos			
	Uso de blefaróstato <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
	Número de aguja utilizada: Calibre (G)			
	Técnica de inserción de la aguja (describa):			Localización:
	Ojo de inyección IVI (observado): <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> I			
¿Se irriga la superficie ocular con solución salina? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				
Medicación pre y postoperatoria	Antibiótico preoperatorio: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> ¿Cuál? Antibiótico postoperatorio: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> ¿Cuál?			
SRAM durante el procedimiento: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Describir la SRAM: _____			

## Anexo 02: FORMATO DE SEGUIMIENTO Y REGISTRO DE SRAM

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Código de paciente: \_\_\_\_\_

## Anexo 03

### INSTRUCTIVO PARA EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD USANDO EL ALGORITMO KARCH Y LASAGNA MODIFICADO

(Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia)

- a) **Secuencia Temporal:** Valora el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción adversa a medicamentos (RAM). Se asigna la siguiente puntuación, según corresponda:

Clasificación	Descripción	Puntaje
COMPATIBLE	Administración del producto farmacéutico antes de la aparición del acontecimiento descrito, y la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción de fármaco y/o proceso fisiopatológico de la reacción adversa o con algún aspecto idiosincrático del paciente (Ej: reacciones de hipersensibilidad)	(+2)
COMPATIBLE PERO NO COHERENTE	Administración del producto farmacéutico anterior a la aparición del acontecimiento, pero con coherencia parcial con el mecanismo de acción y/o proceso fisiopatológico. Ej.: aplasia medular que aparece nueve meses luego de dejar el tratamiento con el producto farmacéutico, o un efecto colateral que aparezca después de un tratamiento crónico sin que haya producido cambios en la dosis.	(+1)
NO HAY INFORMACIÓN	No hay suficiente información en el formato de notificación para discernir la secuencia temporal.	(0)
INCOMPATIBLE	Según la información de la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del producto farmacéutico y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej.: Una neoplasia que se diagnostica a los pocos días de iniciar el tratamiento con el producto farmacéutico sospechoso	(-1)
RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO	La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, discinesias tardías, entre otras). En estos casos, los criterios del algoritmo de causalidad "retirada" y "re-exposición" se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: La retirada se entenderá como readministración del producto farmacéutico y la re-exposición como retirada tras la re-administración.	(+2)

- b) **Conocimiento Previo**

Clasificación	Descripción	Puntaje
RAM BIEN CONOCIDA	Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, de ser posible que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del producto farmacéutico. Algunas fuentes de evidencia serias sobre las reacciones adversas son: la Ficha Técnica y/o prospecto dirigido al profesional de salud, Formularios nacionales o internacionales de medicamentos, Micromedex, Martindale, Drugs, VigiAccess, estudios publicados en revistas indexadas y otras fuentes que libremente se puedan considerar.	(+2)
RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES	Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin asociación aparente o compatible con el mecanismo de acción del producto farmacéutico.	(+1)
RAM DESCONOCIDA	Relación producto farmacéutico-reacción no conocida	(0)
EXISTE INFORMACIÓN EN CONTRA DE LA RELACIÓN	Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación producto farmacéutico-reacción	(-1)

- c) **Efecto de Retiro del Producto Farmacéutico sospechoso**

Clasificación	Descripción	Puntaje
RAM MEJORA	El acontecimiento mejora con el retiro del producto farmacéutico, independientemente del tratamiento recibido y/o hubo una única administración	(+2)
RAM NO MEJORA	El acontecimiento no mejora con el retiro del producto farmacéutico sospechoso, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles	(-2)
NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA	El producto farmacéutico sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora	(+1)
NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM MEJORA	No se ha retirado la medicación y, sin embargo, la reacción mejora. Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver la evaluación general	(-2)
NO HAY INFORMACIÓN	En el formato de notificación no hay información sobre el retiro del producto farmacéutico	(0)
RAM MORTAL O REVERSIBLE	El desenlace de la reacción es mortal o irreversible. Incluir las malformaciones congénitas relacionadas al uso de los productos farmacéuticos durante la gestación	(0)
EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TOLERANCIA	A pesar de no retirar el producto farmacéutico, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia.	(+1)
EL PRODUCTO FARMACÉUTICO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TRATAMIENTO	A pesar de no retirar el producto farmacéutico, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma	(+1)

d) Efecto de Re-exposición al Producto Farmacéutico sospechoso

Clasificación	Descripción	Puntaje
POSITIVA: APARECE LA RAM	Reaparición de la reacción luego de una nueva administración del producto farmacéutico sospechoso. Tener en cuenta que la sospecha de RAM producto de la primera dosis, tuvo que haber desaparecido previa a la re-exposición. Considerar que el equivalente a la pérdida del 95% del producto farmacéutico del organismo, es cinco vidas medias.	(+3)
NEGATIVA: NO APARECE LA RAM	No hay reaparición del efecto indeseable	(-1)
NO HAY REEXPOSICIÓN O INFORMACIÓN INSUFICIENTE	No hubo re exposición o la notificación no contiene suficiente información al respecto	(0)
RAM MORTAL O IRREVERSIBLE	El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluir los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes.	(0)
REACCIÓN PREVIA SIMILAR	Existe antecedente de una reacción similar con especialidades distintas pero que contienen el mismo principio activo que el producto farmacéutico sospechoso.	(+1)

e) Existencia de Causas Alternativas

Clasificación	Descripción	Puntaje
EXPLICACION ALTERNATIVA MAS VERO SIMIL	La explicación alternativa (patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el producto farmacéutico evaluado.	(-3)
EXPLICACION ALTERNATIVA IGUAL O MENOS MAS VERO SIMIL	La posible relación causal de la reacción con la patología presenta verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre el producto farmacéutico y la reacción	(-1)
NO HAY INFORMACIÓN PARA ESTABLECER UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA	No hay suficiente información en el formato de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque puede ser sospechosa	(0)
HAY INFORMACIÓN QUE DESCARTA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA	Se dispone de la información necesaria para descartar una explicación alternativa	(+1)

f) Factores Contribuyentes que favorecen la evaluación de Causalidad (factores del paciente o de su enfermedad que pueden haber contribuido a la presentación de la reacción adversa, interacciones medicamentosas, reactividad cruzada, farmacogénética entre otros)

Descripción	Puntaje
Si hay factores contribuyentes	(+1)
No hay o se desconoce	(0)

g) Exploraciones complementarias (niveles séricos del producto farmacéutico, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, alteraciones enzimáticas, etc.)

Descripción	Puntaje
Si hay exploraciones complementarias	(+1)
No hay o se desconoce	(0)

CATEGORIAS DEL ALGORITMO DE KARCH Y LASAGNA

No Clasificada	Falta de Información
Improbable	≤0
Condicional	1-3
Posible	4-5
Probable	6-7
Definida	≥8

EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD

- Leve:** Reacción que se presenta con signos y síntomas fácilmente tolerados. No necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del producto farmacéutico. Se considera no seria.
- Moderado:** Reacción que interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del producto farmacéutico causante de la reacción adversa. También se considera no seria.
- Grave:** Cualquier ocurrencia médica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un producto farmacéutico, que ocasione uno o más de los siguientes supuestos: a) Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente; b) Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria; c) Es causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa; d) Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido; e) Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.