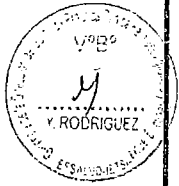


SEGURO SOCIAL DE SALUD- ESSALUD

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



PROTOCOLO DE FARMACOVIGILANCIA N°03-2021

**“Farmacovigilancia intensiva al producto farmacéutico
Imiglucerasa”**

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

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



Mayo, 2021

AUTORES

- Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta, Responsable CRI-ESSALUD, IETSI-EsSalud.
- Paola Fernández Rojas, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-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. Protocolo N°03 de "Farmacovigilancia intensiva al producto farmacéutico Imiglucerasa".

CONTACTO

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta

lisbeth.rodriguez@essalud.gob.pe

Tel.: 265-6000, anexo 1953

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



SEGURO SOCIAL DE SALUD – ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo
Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano
Gerente General, EsSalud



INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Cristian Díaz Vélez
Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Ricardo Peña Sánchez
Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Apolaya Segura
Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito-Farro
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



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).

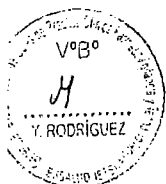
El presente protocolo tiene como objetivo implementar farmacovigilancia intensiva a Imiglucerasa como parte del dictamen de aprobación de producto farmacéutico fuera de Petitorio Institucional, considerando también su alto costo y su uso en poblaciones pediátricas.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

La Imiglucerasa es una forma modificada de la β -glucosidasa ácida humana producida mediante tecnología de ADN recombinante usada como terapia de reemplazo enzimático para tratar la enfermedad de Gaucher tipo 1 (una enfermedad rara de alta prioridad) en niños y adultos de todas las edades (2).

Food and Drug Administration (FDA) aprobó imiglucerasa con el nombre de Cerezyme® en el año de 1994. Desde entonces se mantuvo una base de datos postcomercialización de eventos adversos; sin embargo la exposición real de pacientes al producto farmacéutico, es incierta debido a la notificación espontánea. La experiencia ha revelado que aproximadamente el 13,8 % de pacientes experimentaron evento adversos relacionados con Cerezyme®. Se han observado síntomas de hipersensibilidad en aproximadamente el 6.6% de los pacientes, los cuales ocurrieron poco después o durante las infusiones, incluyendo prurito, enrojecimiento facial, urticaria, angioedema, molestias en el pecho, disnea, tos, cianosis, hipotensión y reacción anafiláctica. Otras reacciones adversas adicionales han sido reportadas en el 6.5% de los pacientes tratados, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, erupciones cutáneas, fatiga, dolor de cabeza, fiebre, mareos, escalofríos, dolor de espalda, y taquicardia. Cada uno de estos eventos adversos ocurre en una frecuencia menor al 1.5% de la población total de pacientes (3).

Los estudios observacionales consideran que el uso de imiglucerasa es una terapia segura y tiene una tasa estable y baja de eventos adversos notificados. En el año 2007 Starzyk et al. realizaron un análisis observacional retrospectivo desde el año 1994 hasta el 2004, con el objetivo de revisar la experiencia de seguridad internacional postcomercialización a largo plazo de Imiglucerasa. La mayoría de los eventos adversos notificados con frecuencia relacionados con la imiglucerasa fueron (4):



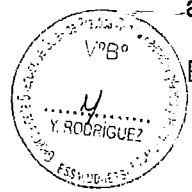
- I) Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración: pirexia, escalofríos, molestias en el pecho.
- II) Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, rash, urticaria.
- III) Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, tos, irritación de la garganta.

Estos eventos adversos ocurrieron en menos del 1% del total de pacientes y mayormente estaban relacionados con el proceso de infusión, además las reacciones se manejaron de manera efectiva ya sea disminuyendo la velocidad de perfusión o con pre tratamiento de antihistamínicos.

En la tabla 1, se resume la información de seguridad de imiglucerasa según Micromedex.

Tabla 1. Información de seguridad de Imiglucerasa (5):

Reacciones adversas comunes	
Trastornos cardiovasculares:	Taquiarritmia (menos del 1,5%)
Trastornos dermatológicos:	Reacción en el lugar de administración (menos del 1 %), erupción cutánea (menos del 1,5%)
Trastornos metabólico endocrino:	Escalofríos (menos del 1,5%)
Trastornos gastrointestinales:	Dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos (todas menos del 1,5%)
Trastornos musculoesqueléticos:	Dolor de espalda (menos del 1,5%)
Trastornos neurológicos:	Mareos y dolor de cabeza (ambas menos del 1,5%)
Otros:	Fatiga y fiebre (ambas menos del 1,5%)
Reacciones adversas Graves	
Trastornos inmunológicos:	Reacción anafilactoide (menos del 1%) y reacción de hipersensibilidad 6.6 %.
Trastornos respiratorios:	Neumonía, hipertensión pulmonar (menos del 1%)



PROTOCOLO DE FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA AL PRODUCTO FARMACEUTICO IMIGLUCERASA

1. FINALIDAD

Garantizar la seguridad de los asegurados de EsSalud ante la administración de Imiglucerasa.

2. OBJETIVO

Objetivo general:

Vigilar la seguridad de la administración de imiglucerasa en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 mediante Farmacovigilancia intensiva.

Objetivos específicos:

- Identificar sospechas de reacción de adversa en pacientes asegurados de EsSalud, expuestos a Imiglucerasa.
- Evaluar casos sospechas de reacción adversa y establecer patrones de presentación según asegurados expuestos.
- Establecer el riesgo-beneficio de la administración de Imiglucerasa.

3. METODOLOGÍA y ACTIVIDADES

3.1 Población Objetivo

Paciente de cualquier edad iniciador o continuador que reciba Imiglucerasa como tratamiento para la enfermedad de Gaucher tipo 1.

3.2 Metodología de Seguimiento.

a) Seguimiento a pacientes:

- El personal responsable del seguimiento serán los integrantes del CRI-EsSalud
- Se hará seguimiento durante todo el periodo de uso de Imiglucerasa, previas (en caso sea continuador) durante la infusión y post infusión.
- Los datos de seguimiento por paciente serán consignados en la "Ficha de seguimiento para Imiglucerasa".
- El seguimiento se realizará los días de infusión del medicamento durante 06 ciclos de administración, en el cual se deberá de llenar el formato de seguimiento, donde se consignará lo solicitado.
- En caso se identifique alguna sospecha de reacción adversa grave (SARM), el seguimiento se prolongará hasta que se tenga información del desenlace de la misma.
- El profesional responsable del seguimiento, consolidará la información de las fichas en una base de datos en Excel que será proporcionada al IETSI.



b) Notificación de las sospechas de reacciones de reacciones adversas al medicamento (SRAM):

- De identificarse alguna SRAM se procede a llenar el Anexo N°4 "Formato de reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos y otros productos farmacéuticos".
- Los formatos de notificación deben entregarse al comité de Farmacovigilancia del centro asistencial correspondiente, respetando los tiempos de 24 horas para casos graves y 72 horas para casos moderados/leves.
- Tener en cuenta que un SRAM es cualquier reacción nociva no intencionada que aparece posterior a la administración de un medicamento, siendo su clasificación:
 - ✓ 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.



c) Evaluación y validación de los reportes de sospechas de reacción adversas:

El comité de farmacovigilancia de centro asistencial al recibir la notificación, realiza la evaluación de causalidad según el algoritmo de *Karch y Lasagna* modificado. Verifica la historia clínica del paciente y de ser necesario, realiza la gestión del riesgo clínico en coordinación con el médico prescriptor de Imiglucesasa.

- En caso se produzca un SRAM grave, deberá realiza las acciones establecidas según la directiva que regula el sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud.
- Posteriormente el CFV envía las notificaciones evaluadas al Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud) para las acciones correspondientes.



d) Registro y análisis de la información:

- Cada reporte de SRAM será registrado en la base de datos de Farmacovigilancia intensiva del CRI-EsSalud
- En caso de identificar información faltante en las notificaciones de SRAM, se revisará las historias clínicas electrónicas (ESSI) o se contactará a los médicos tratantes y finalmente, se revisará información del anexo N°07 del Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 020-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019.
- Finalmente, se realiza un análisis descriptivo a partir de la base de datos y se elabora el informe de Farmacovigilancia Intensiva correspondiente.

4. 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° 020-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. Eficacia y Seguridad de Imiglucerasa para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Gaucher Tipo 1.

3.-Cerezyme. Información de prescripción. Cambridge, MA: Genzyme Corporation; 2018.

4.- Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. Mol Genet Metab. 2007; 90 (2): -157-63.

5.- Micromedex. Imiglucerasa. IBM. Consultado el 08 de mayo del 20201. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidence/cxexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#close>



FICHA DE SEGUIMIENTO PARA IMIGLUCERASA

Fecha de inicio de seguimiento:	Medico registrador:	Centro asistencial:
---------------------------------	---------------------	---------------------

I) DATOS DEL PACIENTE

Nombre del paciente (iniciales)	Numero de cama	Edad	Talla
Historia clínica/ DNI	Sexo	Peso	Superficie corporal

II) ANTECEDENTES DEL PACIENTE

Antecedentes patológicos			
Historia de alergias o reacciones a medicamentos	SI	NO	Especificar:
Alergia a alimentos, animales, otros:	SI	NO	Especificar:

III) MEDICACION CONCOMITANTE DURANTE EL USO DE IMIGLUCERASA (considerar los usados los últimos 3 meses)

Medicamento	Dosis	Frecuencia	Fecha de inicio	Fecha final	Indicación

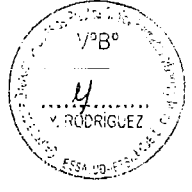
IV) COMPLETAR LA SIGUIENTE INFORMACIÓN (ítem a y b) POR CADA CICLO DE INFUSIÓN DE IMIGLUCERASA

a) DE LA PRESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

Paciente Iniciador	SI	NO	Fecha de inicio de tratamiento	
Fecha de infusión			Dosis	Cantidad administrada
Frecuencia			Velocidad de infusión	Tiempo de infusión
Laboratorio o fabricante			Nombre de marca	N° lote

b) SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Sospechas de Reacciones adversas durante y post la infusión		Sí	No
SRAM	Fecha de inicio/ Hora	Fecha final / Hora	Acción tomada: Ninguna, suspensión del medicamento, administración de otro medicamento, etc.
			Desenlace: Recuperado, recuperado con secuelas, no recuperado, Recuperándose, Desconocido, Mortal.



ANEXO Nº 04
FORMATO DE REPORTE DE SUSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

CONFIDENCIAL

A. DATOS DEL PACIENTE											
Nombres o iniciales (*):				Historia Clínica:			Edad (*):				
Sexo (*) <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M		Peso(Kg):		DNI o Autogenerado:			Teléfono:				
Centro Asistencial(*):				Servicio:			Cama:				
Diagnóstico Principal o CIE10:											
B. REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS											
Describir la reacción adversa (*)					Fecha de inicio de RAM (*): ____/____/____						
					Fecha final de RAM: ____/____/____						
					Farmacovigilancia intensiva: <input type="checkbox"/> SI = NO						
					Gravedad de la RAM (Marcar con X)						
					<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave						
					Evolución de RAM (Marcar con X)						
					<input type="checkbox"/> Re-aparición por re-exposición						
					<input type="checkbox"/> Recuperado						
					<input type="checkbox"/> Aún no se recupera						
					<input type="checkbox"/> Produjo discapacidad/incapacidad						
					<input type="checkbox"/> Produjo o prolongó su hospitalización						
					<input type="checkbox"/> Puso en grave riesgo la vida del paciente						
					Morte. Fecha: ____/____/____						
					<input type="checkbox"/> Produjo anomalía congénita						
					<input type="checkbox"/> Desconocido						
					<input type="checkbox"/> Otro: _____						
Resultados relevantes de exámenes de laboratorio posiblemente asociados a la RAM. Incluir fechas pre-RAM y post-RAM:											
Observaciones adicionales relevantes de la historia clínica											
ANTECEDENTES:											
Insuficiencia Renal		<input type="checkbox"/> insuficiencia Hepática		<input type="checkbox"/> Embarazo		Alergia a: _____					
Factores nocivos:		<input type="checkbox"/> Alcohol		<input type="checkbox"/> Tabaco		Otro: _____					
C. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACÉUTICO(S) SOSPECHOSO(S) (No olvidar. Para productos biológicos debe registrar el nombre comercial, laboratorio fabricante, número de registro sanitario y número de lote)											
Nombre comercial y genérico*	Laboratorio	Lote	Dosis/ Frec. *	Vía de Adm.	Fecha inicio*	Fecha final (suspensión)*	Fecha reexposición*	Indicación terapéutica o CIE 10			
Suspensión (Marcar con X)			Si	No	No aplica	Re exposición (Marcar con X)			Si	No	No aplica
1) ¿Desapareció la RAM al suspender el producto farmacéutico sospechoso?						1) ¿Apareció la RAM al administrar nuevamente el medicamento u otro producto farmacéutico?					
2) ¿Desapareció la RAM al disminuir la dosis?						2) ¿El paciente ha presentado anteriormente la RAM al medicamento u otro producto farmacéutico?					
El paciente recibió tratamiento para la reacción adversa <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Especifique: _____											
D. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACÉUTICO(S) CONCOMITANTE(S) UTILIZADO(S) EN LOS 3 ÚLTIMOS MESES (excluir medicamento(s) u otro(s) producto(s) farmacéutico(s) para tratar la reacción adversa)											
Nombre comercial y genérico	Dosis/ frecuencia	Vía de Adm.	Fecha inicio	Fecha final	Motivo de prescripción						
E. DATOS DEL NOTIFICADOR											
Nombres y apellidos (*):											
Teléfono o Correo electrónico (*):											
Profesión (*):			Fecha de notificación:			N° Notificación:					

Los campos (*) son obligatorios

"Notificar es Prevenir"

Correo electrónico: farmacovigilancia@descaud.gob.pe
 Teléfono: 011-4220, Anexo 1873

