

**SEGURO SOCIAL DE SALUD- ESSALUD**

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

**PROTOCOLO DE FARMACOVIGILANCIA N°01-2022**

**“Farmacovigilancia intensiva al producto farmacéutico  
Bevacizumab administrado mediante inyección intravítrea”**

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

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

*Mayo, 2022*

## **SEGURO SOCIAL DE SALUD – ESSALUD**

Alegre Raúl Fonseca Espinoza  
**Presidente Ejecutivo, EsSalud**

Edilberto Yuri Vilca Rojas  
**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**

Vladimir Ernesto 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**

**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 DE FARMACOVIGILANCIA N°01-2022: Farmacovigilancia intensiva al producto farmacéutico Bevacizumab administrado mediante inyección intravítrea.

**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 de manera obligatoria para los productos farmacéuticos que: sean solicitados según el petitorio farmacológico de EsSalud, todos los productos biosimilares, principalmente en aspectos inmunológicos, a algunos productos biológicos y de síntesis química de estrecho margen terapéutico, como requisito del dictamen de aprobación fuera del petitorio, por problemas de seguridad detectados mediante Farmacovigilancia espontánea o cuando se disponga de insuficiente información sobre su perfil de seguridad (1).

Bevacizumab es un producto farmacéutico biológico, clasificado como un anticuerpo monoclonal anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que inhibe la inducción del angiogénesis mediada por el VEGF. Actualmente, Bevacizumab tiene indicación fuera de etiqueta (uso off label) para el tratamiento de la Degeneración Macular Relacionada a la Edad (DMRE), dadas sus propiedades farmacológicas en la reducción de la neo vascularización y control de la secreción e hinchazón (2).

En el 2005 EsSalud incluyó en su Petitorio Farmacológico Institucional Bevacizumab, siendo actualmente el único antiangiogénico usado en la institución conforme a lo establecido en el Dictamen N°001-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017: Eficacia y Seguridad de Ranibizumab comparado con Bevacizumab para el tratamiento de pacientes con Degeneración Macular Relacionada a la Edad (DMRE) de tipo Neovascular (2).

Actualmente, 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 Farminustria S.A. (biosimilar) (3).

El presente protocolo tiene como objetivo implementar farmacovigilancia intensiva a Bevacizumab, considerando su origen biológico, la existencia de biosimilares, su uso off label y su insuficiente información de su perfil de seguridad por su uso intravítreo

## **INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE BEVACIZUMAB**

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.

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 Peru S.A.C. (biosimilar-2021) y Abxeda de Farmaindustria S.A. (biosimilar-2021).

**Tabla N° 01. Características de las marcas de Bevacizumab autorizadas en el Perú (3).**

<b>Nombre de marca (año de aprobación)</b>	<b>N° de Registro Sanitario en Perú</b>	<b>Titular de Registro Sanitario</b>	<b>Fabricado por</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Autorización en otros países</b>
<b>Avastin</b> (2019)	BE00656 BE00650	ROCHE FARMA (PERU) S.A.	ROCHE DIAGNOSTICS GmbH.	Alemania	Estados Unidos, España, Canadá, Reino Unido, Australia, Francia, Italia, Alemania, Japón, Irlanda, chile, Brasil.
	BE00472 BE00458		F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.	Suiza	
<b>MVASI</b> Bevacizumab- awwb (2021)	BE01197 BE01198	VARIFARMA PERU S.A.C.	PATHEON MANUFACTURING SERVICES LLC.	Estados Unidos de América	España, Canadá, Reino Unido, Francia, Italia, Alemania, Irlanda, Brasil, Argentina.
<b>Abxeda</b> (2021)	BE01225 BE01222	Farmaindustria S. A	UNIVERSAL FARMA, S.L.	España	No se encuentra registro sanitario en otros países.

Con respecto a la información de seguridad presente en las fichas técnicas de las marcas de Bevacizumab aprobadas en el país, las tres describen el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales, cardiovasculares y musculoesqueléticas cuando su indicación es oncológica. No obstante, no mencionan reacciones adversas por indicaciones intravítreas. Solo se resalta, que tanto MVASI y Abxeda describen advertencias y precauciones especiales por uso intravítreo.

**Tabla N° 02. Fichas técnicas de Bevacizumab disponibles en la DIGEMID  
(Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas)**

Bevacizumab	AVASTIN (4)	MVASI (5)	ABXEDA (6)
<p><b>Reacciones adversas (RAM)</b></p>	<p><b>Post marketing:</b>  <b>General:</b> Poliserositis  <b>Cardiovascular:</b> Hipertensión Pulmonar, Oclusión venosa mesentérica  <b>Gastrointestinal:</b> Úlcera gastrointestinal, necrosis intestinal, ulceración anastomótica Hemático y linfático: Pancitopenia Trastornos hepato biliares: Perforación de la Vesícula Biliar  <b>Trastornos musculoesqueléticos y de Tejido Conectivo:</b> Osteonecrosis de la mandíbula Renal: Microangiopatía trombótica renal (manifestada como proteinuria severa)  <b>Respiratorio:</b> Perforación de septum nasal  <b>Vascular:</b> Aneurisma arterial (incluyendo aortica), disecciones y ruptura.</p>	<p><b>Post marketing:</b>  <b>Infecciones e infestaciones:</b> Fascitis necrotizante, perforación gastrointestinal.  <b>Trastornos del Sistema Inmunológico:</b> Reacciones de Hipersensibilidad y reacciones a la perfusión, disnea, rubefacción, erupción, hipotensión, hipertensión.  <b>Trastornos del sistema nervioso:</b> Encefalopatía hipertensiva.  <b>Trastornos vasculares:</b> Microangiopatía trombótica renal.  <b>Trastornos respiratorios:</b> Perforación del septum nasal, hipertensión pulmonar, disfonía.</p>	
<p><b>Advertencias y precauciones especiales de empleo por uso intravítreo</b></p>	<p align="center">No menciona</p>	<p><b>Trastornos oculares:</b> Se han notificado casos individuales y brotes de reacciones adversas oculares graves tras el uso intravítreo de Bevacizumab aprobado para su administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis, y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, presión intraocular aumentada, hemorragia intraocular como hemorragia del vítreo o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han conllevado a la pérdida de visión en diferentes grados, incluyendo ceguera permanente.</p> <p><b>Efectos sistémicos tras uso intravítreo:</b>  Tras un tratamiento anti-VEGF intravítreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas, incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales, después de la administración intravítrea de inhibidores del VEGF.</p>	

**PROTOCOLO DE FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA AL PRODUCTO**  
**FARMACEUTICO BEVACIZUMAB ADMINISTRADO MEDIANTE INYECCIÓN**  
**INTRAVÍTREA**

**1. FINALIDAD**

Garantizar la seguridad de los asegurados de EsSalud por el uso de Bevacizumab administrado mediante inyección intravítrea.

**2. OBJETIVO**

**Objetivo general:**

Vigilar la seguridad de Bevacizumab administrado mediante inyección intravítrea para el tratamiento de enfermedades oftalmológicas asociadas al factor de crecimiento endotelial vascular en los pacientes de los departamentos/servicios de oftalmología de EsSalud usuarios del producto durante el periodo junio-julio 2022.

**Objetivos específicos:**

- Detectar y caracterizar las sospechas de reacciones adversas medicamentosas (SRAM) relacionadas a Bevacizumab administrado mediante inyección intravítrea.
- Evaluar la causalidad de las SRAM a Bevacizumab administrado mediante inyección intravítrea usando el Algoritmo de Karch y Lasagna modificado.

**3. METODOLOGÍA y ACTIVIDADES**

**3.1 Población Objetivo**

La población estará conformada por todos los pacientes de los departamentos/servicios de oftalmología de EsSalud con enfermedades oftalmológicas asociadas al factor de crecimiento endotelial vascular que reciban bevacizumab mediante inyección intravítrea para el tratamiento de enfermedades oftalmológicas durante el periodo junio-julio 2022.

**3.2 Metodología de Seguimiento**

Para la realización de la farmacovigilancia intensiva se coordinará con el servicio de oftalmología del Centro Asistencial a implementar, a fin de identificar a los pacientes programados para la administración intravítrea de bevacizumab. Adicionalmente, se contactará al servicio de Farmacia con la finalidad de conocer el procedimiento de fraccionamiento del producto bevacizumab.

La farmacovigilancia intensiva estará a cargo de profesionales del CRI-EsSalud, integrantes de los comités de farmacovigilancia y personal del servicio de farmacia (farmacia clínica).

El personal responsable de la farmacovigilancia intensiva se encargará 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 se presentó algún evento adverso inmediatamente después de la administración intravítrea de bevacizumab. Al día siguiente, el personal acompañará al oftalmólogo durante el primer control post-administración intravítrea y de presentarse alguna sospecha de reacción adversa a bevacizumab, se procederá a registrar información. Posteriormente, se realizará un seguimiento que incluye dos llamadas telefónicas a cada paciente. A continuación, se detalla el seguimiento que se realizará a los pacientes:

- **Durante el procedimiento (Día 1):** El día del procedimiento se realizará la recolección de los datos basales de los pacientes y otras características relevantes en la intervención, todo esto, mediante anamnesis directa con apoyo del médico tratante y la revisión de la historia clínica.
- **Durante el control post-operatorio (Día 2):** A las veinticuatro horas del procedimiento se procederá, en compañía del médico tratante, a registrar sospechas de reacciones adversas medicamentosas que se detecten.
- **Durante el seguimiento (día 4 y día 7):** Se realizará mediante dos (02) llamadas telefónicas a cada paciente, las cuales, consistirán en una entrevista abordando interrogantes en busca de señales o sospechas de reacciones adversas relacionadas a la administración de bevacizumab. En caso el paciente haya manifestado alguna SRAM y no se haya recuperado, culminado el periodo de seguimiento, se realizará una llamada adicional para conocer el desenlace de la misma.

**Tabla N° 03. Esquema de seguimiento de pacientes**

<b>Días de controles</b>	<b>Tipo de Control</b>
<b>Día 1</b>	Día del procedimiento (inmediata a la aplicación)
<b>Día 2</b>	Día de control post- operatorio
<b>Día 4</b>	Durante el seguimiento
<b>Día 7</b>	Durante el seguimiento

**a) Registro de las sospechas de reacciones de reacciones adversas al medicamento (SRAM):**

- De identificarse alguna SRAM se procede a llenar el “Formato virtual de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos y otros productos farmacéuticos” a través del link: [https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScZLEGOQ3\\_Oy70QhPwqObjWQX9zxCwLhAQsCGx6-SYWQcgrQ/viewform](https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScZLEGOQ3_Oy70QhPwqObjWQX9zxCwLhAQsCGx6-SYWQcgrQ/viewform)
- 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.

**b) 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 Bevacizumab.
- 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.

#### 4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Directiva que regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de ESSALUD N°022 IETSI- ESSALUD 2019 V-01
- 2.- Dictamen Deninitivo de evaluación de tecnología Sanitaria N°001-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Eficacia y seguridad de Ranibizumab comparado con Bevacizumab para el tratamiento de pacientes con Degeneración Macular relacionada a la edad (DMRE) de tipo neovascular-IETSI-EsSalud.
- 3.- Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). PeruDis. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/productosfarmaceuticos/principal/pages/default.asp>  
[X](#)
- 4.- Ficha técnica de Avastin. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID).
- 5.- Ficha técnica de MVASI- Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID).
- 6.- Ficha técnica de ABXEDA. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID).



**Anexo 02.: FORMATO DE EVALUACIÓN DE CONDICIONES DE ADMINISTRACIÓN DE BEVACIZUMAB**

**Código de paciente:** \_\_\_\_\_

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

<b>DATOS DEL PACIENTE:</b>	
Nombre del paciente	Ojo programado: <b>Fecha de iny:(dd/mm/año):</b>
<b>DATOS RELACIONADOS A LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTO</b>	
Lugar de fraccionamiento	<input type="checkbox"/> Oftalmología <input type="checkbox"/> Unidad de mezclas de farmacia <input type="checkbox"/> Otro (Describa):
<b>DATOS RELACIONADOS A LA ADMINISTRACIÓN</b>	
Lugar de administración	<input type="checkbox"/> Sala de operaciones <input type="checkbox"/> Tópico de procedimientos <input type="checkbox"/> Consultorio médico <input type="checkbox"/> Otro (Describa):
Asepsia (marcar todos implementos utilizados por el administrador de bevacizumab)	<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: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Profesional encargado del procedimiento	<input type="checkbox"/> Residente de oftalmología <input type="checkbox"/> Oftalmólogo <input type="checkbox"/> Otro
Datos intra-operatorios	<b>Anestesia utilizada:</b> <input type="checkbox"/> Proparacaína en solución oftalmológica al 0.5 % <input type="checkbox"/> Lidocaína subconjuntival al 2 %. <input type="checkbox"/> Otro (Describa):
	<b>Antiséptico utilizado:</b> <input type="checkbox"/> Yodo povidona 5% <input type="checkbox"/> Yodo povidona 10% <input type="checkbox"/> Otro desinfectante (Describa): _____ Tiempo del desinfectante sobre la esclera: _____ segundos
	Uso de blefaróstato SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
	Número de aguja utilizada: Calibre (G) _____
	Técnica de inserción de la aguja (describa): _____ Localización _____
	Ojo de inyección IVI (observado) : D <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/>
	¿Se irrigó la superficie ocular con solución salina? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
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?: _____
<b>SRAM durante el procedimiento: Si No</b>	Describir la SRAM: _____ _____





# Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a productos farmacéuticos

El siguiente formato virtual busca recolectar la información mínima necesaria sobre las sospechas de reacciones adversas a productos farmacéuticos utilizados, por lo que se le solicita completar las siguientes secciones

paola.zohely.fernandez@gmail.com [Cambiar cuenta](#)



\*Obligatorio