

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



“DISEÑO DE ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD DE ATEZOLIZUMAB
COMO TRATAMIENTO DE CANCER DE PULMON METASTASICO”

TRABAJO DE GRADOS EN MODALIDAD DIPLOMADO DE
ESPECIALIZACION EN FARMACOVIGILANCIA

PRESENTADO POR:

KRISSIA ALEJANDRA ESPINOZA GUEVARA


IRVIN ALEXANDER LIZAMA CAMPOS


PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO(A) EN QUIMICA Y FARMACIA

MAYO 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

Egresados:

Br. Krissia Alejandra Espinoza Guevara Carné EG17012 Firma 

Br. Irvin Alexander Lizama Campos Carné LC16029 Firma 

Tutor(a):

Nombre: M.Sc. Edith Alicia Torres de Cantón .

Firma:  .

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

SECRETARIO GENERAL

MAESTRO FRANCISCO ANTONIO ALARCON SANDOVAL

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL

M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar

TRIBUNAL EVALUADOR

Lic. Alexis Antonio Guadrón Meléndez

ASESOR DE AREA EN APROVECHAMIENTO DE RECURSOS NATURALES

PhD. David Francisco Torres Romero

TUTOR

M.Sc. Edith Alicia Torres de Cantón

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos de manera muy especial; primeramente, a Dios por permitirnos llegar hasta acá, porque sabemos que sin su guía no hubiese sido posible lograrlo.

Asimismo, nuestro sincero agradecimiento a las personas que han sido parte importante de este proceso:

A Lic. Francisco Bosco Antonio Cortez Morales, Director Ejecutivo de la DNM, por compartirnos su conocimiento, brindarnos su tiempo y por ayudarnos a construir este documento tan valioso.

A M.Sc. Edith Alicia Torres de Cantón, por hacer posible que se llevará a cabo el desarrollo del curso de especialización de Farmacovigilancia, por motivarnos y dedicar tiempo y esfuerzo durante el desarrollo del mismo.

A todo el personal que conforma la Dirección de Procesos de Grado, especialmente a M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar, Directora General de Procesos de Graduación por brindar su tiempo.

A nuestros asesores de área, Dr. David Francisco Torres Romero; quién también nos acompañó durante el curso, nos brindó apoyo, nos motivó, nos compartió sus conocimientos y dedico su tiempo y empeño para que pudiésemos lograrlo.

A Lic. Alexis Antonio Guadrón Meléndez y Licda. Ana Luisa Cruz de Alegría por su tiempo y brindarnos sus conocimientos para construir este documento.

¡Muchísimas Gracias!

DEDICATORIA

Dedico todo este esfuerzo primeramente a Dios, quién me ha fortalecido durante todo este tiempo.

Una dedicación muy especial a:

Mis padres Reyna Guevara y Edward Espinoza por siempre apoyarme, por creer en mí, por motivarme y guiarme con amor. A mi papá a quién agradezco todo su sacrificio y su entrega. Papá has sido mi más grande inspiración y mi ejemplo a seguir. A mi mamá quién ha estado conmigo en todo momento y me ha brindado su amor incondicional. Mamá has sido el pilar más importante en mi vida. Esto es por ustedes, los amo con todo mi corazón.

Mis hermanos Jocelyn y Rudy, esos seres insoportables que amo tanto, a quienes les agradezco por estar a mi lado de manera incondicional y por brindarme su ayuda siempre que los necesito. Este logro también es por ustedes porque sé que también gracias a sus sacrificios he podido llegar hasta donde estoy ahora. Deseo que juntos podamos cumplir todas nuestras metas y que sigamos siendo ese lugar seguro al que podemos correr cada vez que necesitemos.

Mi colega favorito Irvin Lizama, quien ha sido mi compañero en esta aventura. Agradezco toda la paciencia, dedicación y el esfuerzo que ha dado en el desarrollo de este trabajo. Este logro también es por ti, porque has sido mi apoyo, mi amigo, mi fortaleza y mi motivación (esa motivación por cumplir cada una de nuestros metas juntos).

Esos amigos tan especiales que me dejó la U, a todos los que formaron parte de “químicos en proceso”, a quienes agradezco por ser pieza clave para poder sobrevivir durante estos años de carrera. Los llevare en mi corazón por siempre.

Alejandra Guevara.

DEDICATORIA

A Dios todo poderoso, por ser mi guía en este camino y darme la fortaleza y la sabiduría necesaria para seguir adelante.

Una dedicación muy especial a:

Mi madre Ana Verónica Campos, por darme fortaleza, ánimos y por darme todo su apoyo y amor durante este largo proceso, por todas las madrugadas que me despedía cuando tenía que partir a la universidad, por todo el sacrificio que ella hizo; seguirá siendo mi más grande inspiración, mi mayor logro es dedicado a ella; que le llegue hasta el cielo.

Mi padre Bedmar Lizama, quien es mi ejemplo a seguir por ser una persona perseverante, luchadora y dedicada, por ser un pilar fundamental en mi vida, por todo su apoyo, entrega y sacrificio; por darme esas ganas de seguir adelante siempre.

Mis hermanos Adair y Mario, por siempre creer en mí, por su paciencia y siempre estar ahí para mí cuando los he necesitado y primero Dios se cumplirán todas las metas que tenemos planeadas juntos.

Mi tía Elda Lizama y mi segundo papá Edgar Lizama, quienes son dos personas excepcionales, por sus consejos y apoyo incondicional, por siempre motivarme a seguir adelante, este logro también es por ustedes.

Mi amada colega Alejandra Guevara, quien es una persona muy especial, gracias a ella, por el tiempo, la dedicación, esfuerzo y compromiso que ha puesto en este trabajo, este logro es para ti también; gracias por ser mi mejor compañía en esta aventura y en todas las metas que tenemos por cumplir juntos.

Irvin Lizama

INDICE GENERAL

Pág. N°

RESUMEN	
CAPITULO I	
1.0 INTRODUCCIÓN	
XV	
CAPITULO II	
2.0 OBJETIVOS	
CAPITULO III	
3.0 MARCO TEÓRICO	21
3.1 Importancia de la Vigilancia de los medicamentos post-comercialización	21
3.1.1. Especificaciones De Seguridad	23
3.2. Cáncer de pulmón	25
3.2.1 Cáncer de Pulmón Metastásico	27
3.3. Fármacos biotecnológicos	28
3.3.1 Atezolizumab como fármaco biotecnológico (nombre comercial: tecentriq)	30
3.4. Atezolizumab como tratamiento de cáncer de pulmón	33
CAPITULO IV	
4.0 DISEÑO METODOLÓGICO	37
4.1 Tipo de estudio observacional	37
4.1.1 Documental	37
4.1.2 Retrospectivo	37

4.1.3 Descriptivo	37
4.2 Investigación bibliográfica	37
4.2.1 Resultados de estudios clínicos publicados en el sitio web Clinical Trials	37
4.2.2 Plataforma VigiLyze	38
4.2.3 Publicaciones de artículos científicos	38
CAPITULO V	
5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	40
5.1 Especificaciones de seguridad no clínicas	41
5.1.1 Toxicología y/o farmacología en animales	41
5.1.1.1 Aumento de la proliferación bacteriana y las respuestas inflamatorias en animales	41
5.1.1.2 Toxicidad embrionofetal	42
5.2 Exposición en ensayos clínicos	42
5.3 Poblaciones no estudiadas en la fase de preaprobación	52
5.4 Eventos adversos (aa)/ Reacciones adversas a medicamentos (raa)	55
5.4.1 Riesgos Importantes	55
5.4.2 Riesgos Potenciales	58
5.4.2.1 Toxicidad embrionofetal	58
5.4.2.2 Inmunogenicidad	58
5.5 Interacciones identificadas y potenciales	59
5.5.1 Interacciones identificadas entre medicamentos	59
5.6 Epidemiología	61

5.7 Efectos de clase farmacológica	64
5.7.1 Efectos secundarios más comunes de los inhibidores de puestos de control	64
5.7.2 Efectos secundarios menos frecuentes, pero de mayor gravedad	65
5.8 Resumen	65
CAPITULO VI	
6.0 CONCLUSIONES	68
CAPITULO VII	
7.0 RECOMENDACIONES	70
BIBLIOGRAFÍA	
ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA N°		Pág. N°
1	Flujo de participantes estudio clínico N°1	44
2	Eventos adversos graves dividido por sistema de órganos para el estudio clínico N°1	45
3	Cantidad y porcentaje de notificaciones de eventos adversos por medio de la plataforma VigiLyze	46
4	Flujo de participantes involucrados en el estudio clínico N°2	49
5	Eventos adversos graves para los SOC de interés del estudio clínico N°2	50
6	Otros eventos adversos (sin incluir los graves) para el estudio clínico N°2	51
7	Datos de VigiLyze para los eventos adversos de interés del estudio clínico N°2	52
8	Riesgos Importantes Identificados	56

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO N°

- 1 Orden de compra del medicamento atezolizumab
- 2 Cáncer de pulmón en estadio IVA
- 3 Cáncer de pulmón en estadio IVB
- 4 Tecentriq diseñado para unirse a La proteína PD-L1

ABREVIATURAS

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ALK: Quinasa del Linfoma Anaplásico

ARN: Ácido Ribonucleico

DNM: Dirección Nacional de Medicamentos

EGFR: Factor de Crecimiento Epidérmico

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

FV: Farmacovigilancia

ICH: Conferencia Internacional de Armonización

irAE: Eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario

MB: Medicamento Biológico

NSCLC: Cáncer de pulmón no microcítico

OMS: Organización Mundial de la Salud

PGR: Plan de Gestión de Riesgos

PT: Término preferente

RAM: Reacción Adversa al Medicamento

SCLC: Cáncer de pulmón microcítico

SOC: Sistema de Clasificación de Órganos

RESUMEN

Atezolizumab ha presentado una cantidad significativa de eventos adversos desde su lanzamiento al mercado. Por esta razón, se sigue evaluando la seguridad y eficacia del medicamento.

El objetivo de esta investigación es diseñar las especificaciones de seguridad de atezolizumab como tratamiento de cáncer de pulmón metastásico.

De modo que, con los resultados de estudios clínicos de ClinicalTrials y las notificaciones de VigiLyze se identificaron eventos adversos graves, asimismo, se estudió la información brindada por el fabricante y, se identificaron riesgos importantes; como las reacciones relacionadas a la perfusión y reacciones relacionadas con sistema inmune. Y, finalmente por medio de estudios no clínicos se determinaron los riesgos potenciales.

Esta investigación se realizó con el fin de contribuir con la entidad reguladora en el país, que tomando en cuenta este documento, pueda requerir con robustez la inclusión de dichos aspectos en futuras versiones de los planes de gestión de riesgo para atezolizumab.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia (FV) es la ciencia encargada de velar por la seguridad de los medicamentos, desde el desarrollo, elaboración, distribución en el mercado y su administración.

Uno de los principales objetivos de la farmacovigilancia es establecer el uso seguro de los medicamentos, para lo cual la industria farmacéutica establece estrategias tal como la elaboración de planes de gestión de riesgos (PGR); mismos que son verificados por la entidad reguladora previo a otorgar el registro sanitario de un medicamento.

Por otra parte, uno de los avances más importantes para la salud en el control y tratamiento de enfermedades, es el desarrollo de productos biotecnológicos, ejemplo de ello, atezolizumab, nombre comercial tecentriq.

Atezolizumab como todo fármaco ha demostrado cierta cantidad de Reacciones Adversas al Medicamento (RAM); algunas de ellas han sido descritas en el prospecto, mismas que han sido detalladas por el fabricante del producto y se consideran riesgos importantes identificados.

De igual manera, existe cierta cantidad de eventos adversos que son considerados riesgos potenciales del medicamento, ya que se descubrieron por medio de estudios clínicos realizados posterior al registro, o, que incluso fueron expuestas por los pacientes o profesionales de la salud por medio de plataformas en las cuales se pueden notificar RAM.

Estos riesgos pueden provocar en el paciente, desde aparición de nuevos síntomas, prolongar el tiempo de hospitalización del paciente, e incluso pueden provocar la muerte. Lo cual da la pauta para realizar las investigaciones necesarias que permitan evaluar el perfil riesgo-beneficio del medicamento.

Con el fin de recopilar dichos riesgos, en el presente trabajo se diseñaron las especificaciones de seguridad de atezolizumab como tratamiento de cáncer de pulmón metastásico, por medio de una búsqueda exhaustiva de información de fuentes bibliográficas fidedignas con estudios clínicos en pacientes que han sido tratados con dicho fármaco.

Aunado a esto, se analizaron los problemas de RAM notificados a través de la plataforma VigiLyze, en el periodo de 2017-2022, enfocados en las RAM expuestas específicamente en los Sistemas de Clasificación de Órganos (SOC) respiratorio y vascular.

Para el desarrollo del presente trabajo, se tomó como guía las directrices establecidas por ICH; la cual detalla los requisitos técnicos a seguir para llevar a cabo un plan de farmacovigilancia para registro de fármacos de uso humano.

La investigación se llevó a cabo durante el tiempo de desarrollo del curso de especialización. El tipo de estudio que se realizó fue observacional, descriptivo, retrospectivo y documental.

Esta investigación pretende ser un documento de apertura para identificar los riesgos en la administración de atezolizumab, ya que en el país este ha sido registrado, en la entidad reguladora, Dirección Nacional de Medicamentos (DNM). De modo que, esta investigación, sirva como una propuesta de "especificaciones de seguridad" que le permitan a la entidad reguladora, requerir la inclusión de dichos aspectos críticos en futuras versiones de los planes de gestión de riesgo para atezolizumab.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Diseñar las especificaciones de seguridad de atezolizumab como tratamiento de cáncer de pulmón metastásico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.2.1. Identificar la información de efectos adversos determinados en las diversas fuentes de información y comparar con la información ya descrita y vigente.
- 2.2.2. Analizar los efectos adversos no descritos en la ficha técnica y establecer si existe una posible relación fármaco-efecto adverso.
- 2.2.3. Proponer especificaciones de seguridad para atezolizumab como tratamiento de cáncer de pulmón metastásico, tomando en consideración la información analizada y los datos de VigiLyze.
- 2.2.4. Elaborar un documento que contribuya en el desarrollo del plan de minimización de riesgos para atezolizumab, a fin de orientar al personal de salud en el uso racional del medicamento.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEORICO

3.1. IMPORTANCIA DE LA VIGILANCIA DE LOS MEDICAMENTOS POST-COMERCIALIZACIÓN

La vigilancia de los medicamentos post-comercialización y el reporte de RAM toman gran relevancia debido a que los estudios preclínicos, conformados por una fase *in silico*, *in vitro*, y luego en animales, resultan insuficientes para determinar la seguridad de los productos farmacéuticos en los humanos. Una vez que los medicamentos han pasado por los estudios preclínicos, se llevan a cabo las fases clínicas una a tres, en las cuales el número de pacientes es limitado y son puntualmente seleccionados. El número aproximado de participantes en estos trabajos es de cinco mil. Sin embargo, para identificar aquellas reacciones adversas cuya incidencia es de una en 10 mil, se requeriría realizar estudios cuyo número mínimo fuese 30 mil pacientes, sin considerar grupos especiales como son los niños, las mujeres embarazadas o lactando y los ancianos.

De lo anterior deriva la particular importancia de los estudios post-comercialización y de que el personal de salud realice reportes de reacciones adversas, así como la identificación de RAM menos comunes, lo que puede salvar y mejorar las vidas de los pacientes.

La FV es una ciencia joven que busca detectar, evaluar, comprender y prevenir los riesgos que los pacientes tienen al tomar un medicamento para poder minimizarlos, estableciendo estrategias y planes en su manejo. Esto se debe buscar con un paso firme, entendiendo la necesidad que esta ciencia implica aspectos normativos, administrativos, educativos, estadísticos, farmacológicos y, de forma muy importante, los clínicos.

Es importante entender que se requiere establecer un sistema de reporte confiable y eficaz, lo cual implica clínicos preparados en la identificación de las

RAM, para poder obtener la información y, así, entender el problema que enfrentamos, analizarlo y, con esto, establecer estrategias que impacten clínicamente al paciente.

Como parte de las buenas prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica, se encuentran los PGR.

Los PGR se deben ajustar a los requisitos establecidos legalmente. Comprende la parte I que contiene las especificaciones de seguridad y el plan de farmacovigilancia, y la parte II que contiene el plan de minimización de los riesgos. ⁽¹⁾

Identificación de los riesgos: Se basa esencialmente en la generación de señales y en la evaluación de la causalidad de informes de casos y series de casos individuales.

Una señal es la información que se comunica sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando se desconoce esa relación o no está bien documentada.

Una señal de seguridad o alerta refiere a la inquietud acerca de un exceso de eventos comparados con los que podrían esperarse o asociarse al uso de un producto. Las señales por lo general indican la necesidad de emprender investigaciones que permitan concluir o descartar que el medicamento sea el causante del evento. Después se identifica una señal, también se ha de evaluar si está indicada un riesgo potencial para la seguridad y si deben adoptarse otras acciones.

Deben de evaluarse las señales por notificaciones voluntarias (o de otro origen), y se realizará una revisión cuidadosa de los eventos informados y una búsqueda de otros casos. Estas señales pueden proceder de estudios posteriores a la comercialización u otras fuentes, o de datos preclínicos y eventos asociados con otros productos de la misma clase farmacológica.

Principalmente se detectan por:

- descripciones de pacientes aislados;
- publicación de casos en la literatura biomédica;
- notificación espontánea al sistema de farmacovigilancia;
- estudios observacionales en poblaciones: estudios de cohorte o de casos y controles;
- estudios experimentales: ensayos clínicos.

Es posible que un solo caso notificado, bien documentado, pueda verse como una señal, sobre todo si describe una reexposición positiva o si el evento es extremadamente raro en ausencia del medicamento usado. ⁽²⁾

3.1.1. Especificaciones De Seguridad

La especificación de seguridad debe ser un resumen de los riesgos importantes identificados de un medicamento, los riesgos potenciales importantes y la información faltante importante. También debe abordar las poblaciones potencialmente en riesgo (donde es probable que se use el producto) y las preguntas de seguridad pendientes que justifican una mayor investigación para perfeccionar la comprensión del perfil de riesgo-beneficio durante el período posterior a la aprobación. Esta especificación de seguridad tiene como objetivo ayudar a la industria y los reguladores a identificar cualquier necesidad de recopilación de datos específicos y también para facilitar la construcción del Plan de Farmacovigilancia.

La especificación de seguridad se puede construir inicialmente durante la fase previa a la comercialización y, en el momento se solicita la aprobación, debe reflejar el estado de los problemas que se siguieron durante el desarrollo.

Elementos de la especificación:

El enfoque de la especificación de seguridad debe estar en los riesgos identificados, los riesgos potenciales importantes y la información faltante importante. Los siguientes elementos deben ser considerados para su inclusión:

- No clínico

Esta sección presenta los hallazgos de seguridad no clínicos que no han sido abordados adecuadamente por los datos clínicos.

- Clínica

Poblaciones no estudiadas en la fase de pre aprobación

La especificación debe discutir qué poblaciones no han sido estudiadas o solo han sido estudiadas en un grado limitado en la fase previa a la aprobación. Por ejemplo:

- Niños
- Los ancianos.
- Mujeres embarazadas o lactante
- Pacientes con comorbilidad relevante, como trastornos hepáticos o renales
- Pacientes con enfermedad de gravedad diferente a la estudiada en ensayos clínicos.
- Subpoblaciones portadoras de polimorfismos genéticos conocidos y relevantes.
- Pacientes de diferente origen racial y/o étnico.

- Eventos adversos (AA) / Reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Esta sección debe enumerar los riesgos importantes identificados y potenciales que requieren una mayor caracterización o evaluación.

- Riesgos identificados que requieren una evaluación adicional

Debe incluirse información más detallada sobre los EA/RAM identificados más importantes, que incluirían aquellos que son graves o frecuentes y que también pueden tener un impacto en el balance de beneficios y riesgos del producto.

- Riesgos potenciales que requieren una evaluación adicional

Los riesgos potenciales importantes deben describirse en esta sección. Se deben presentar las pruebas que llevaron a la conclusión de que existía un riesgo potencial.

- Interacciones identificadas y potenciales, incluidas las interacciones entre alimentos y medicamentos y entre medicamentos

Se deben discutir las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas identificadas y potenciales.

- Epidemiología

Se debe discutir la epidemiología de la(s) indicación(es). Debe incluir la incidencia, la prevalencia, la mortalidad y la comorbilidad relevante, y debe tener en cuenta, siempre que sea posible, la estratificación por edad, sexo y origen racial y/o étnico.

- Efectos de clase farmacológica

La especificación de seguridad debe identificar los riesgos que se consideran comunes a la clase farmacológica. ⁽³⁾

3.2. CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer, se origina por modificaciones estables en el DNA y el RNA conocidas como mutaciones, que inducen la inmortalidad celular y la expansión del clon alterado mediante la inhibición de los puntos de control y la activación exacerbada

de las vías de señalización claves para la sobrevivencia y la proliferación celular. Estos eventos que favorecen la transformación celular, podrían conducir a la formación de un tumor sólido y, eventualmente, formar crecimientos secundarios y distantes al sitio de origen, lo cual se conoce como metástasis, la etapa de no retorno de la enfermedad. ⁽⁴⁾

El cáncer de pulmón es el crecimiento de células malignas en el tejido pulmonar. Existen dos variedades histológicas: el microcítico (SCLC) y el no microcítico (NSCLC). ⁽⁵⁾

El cáncer de pulmón es un cáncer que se forma en los tejidos del pulmón, generalmente en las células que recubren los conductos de aire.

A los dos tipos principales también se les conoce como, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas. Estos dos tipos crecen de manera diferente y se tratan de manera diferente. El cáncer de pulmón de células no pequeñas es el tipo más común. ⁽⁶⁾

El cáncer de pulmón principalmente ocurre en las personas de edad avanzada. La mayoría de las personas diagnosticadas con cáncer de pulmón tiene 65 años o más; un número muy pequeño de personas diagnosticadas tienen menos de 45 años. La edad media de las personas en el momento del diagnóstico es aproximadamente 70 años. ⁽⁷⁾

El cáncer de pulmón puede afectar a cualquier persona, pero algunos factores aumentan el riesgo de tenerlo: fumar, humo de segunda mano, antecedentes familiares de cáncer de pulmón, estar expuesto al asbesto, arsénico, cromo, berilio, níquel, hollín o alquitrán en el lugar de trabajo, estar expuesto a la radiación, infección por VIH, contaminación del aire.

-Síntomas del cáncer de pulmón: En ocasiones, el cáncer de pulmón no causa ningún signo o síntoma. Se puede encontrar durante una radiografía de tórax realizada para otra afección.

Los síntomas, pueden incluir:

Dolor o molestias en el pecho, tos que no desaparece o que empeora con el tiempo, dificultad para respirar, sibilancias, sangre en el esputo (moco tosido por los pulmones), ronquera, pérdida de apetito, pérdida de peso sin causa aparente, fatiga, problemas para tragar, hinchazón en la cara y / o venas en el cuello.

Los tratamientos para el cáncer de pulmón incluyen:

Cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, terapia con láser; que utiliza un rayo láser para eliminar las células cancerosas, colocación de stent endoscópico, terapia dirigida, terapia fotodinámica, criocirugía, electrocauterización. ⁽⁶⁾

3.2.1. Cáncer de Pulmón Metastásico

El cáncer de pulmón comienza en los pulmones y se puede diseminar a los ganglios linfáticos o a otros órganos del cuerpo, como el cerebro. A su vez, el cáncer originado en otros órganos se puede diseminar a los pulmones. Cuando las células cancerosas se diseminan de un órgano a otro, se le llama *metástasis*. ⁽⁸⁾

Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo, por lo que su pronóstico es muy desfavorable, especialmente en la enfermedad metastásica, donde las tasas de supervivencia a 5 años no superan el 4%.

El *estadio IV* se divide en los estadios IVA y IVB:

En el estadio IVA, el tumor es de cualquier tamaño y es posible que el cáncer se haya diseminado a los ganglios linfáticos. Se presentan una o más de las siguientes situaciones:

- Hay uno o más tumores en el pulmón contrario al del tumor primario.
- Se encuentra cáncer en el revestimiento de los pulmones o el pericardio (membrana que rodea el corazón).
- Se encuentra cáncer en el líquido que rodea los pulmones o el corazón.
- El cáncer se disemina a una parte de un órgano alejado del pulmón, como el encéfalo, el hígado, la glándula suprarrenal, el riñón, el hueso, o un ganglio linfático alejado del pulmón (ver anexo N°2).

En el *estadio IVB*, el cáncer se diseminó a muchas partes de uno o más órganos alejados del pulmón (ver anexo N°3).⁽⁹⁾

3.3. FÁRMACOS BIOTECNOLÓGICOS

Los productos biotecnológicos son medicamentos que han sido obtenidos a partir de cultivos de células animales y cultivos microbianos. Constituyen proteínas obtenidas por la técnica del ADN recombinante expresadas en tejidos animales o en formas de vida microbianas, incluyendo a los productos obtenidos a través de la técnica de anticuerpos monoclonales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) también los llama productos bioterapéuticos.

El desarrollo de estos productos ha crecido extremadamente rápido debido a su importancia en la prevención, diagnóstico, control y tratamiento de enfermedades. Su regulación enfrenta nuevos desafíos en comparación con la regulación de medicamentos convencionales obtenidos por síntesis química.⁽¹⁰⁾

Debido al proceso innovador que implica su desarrollo y producción, los Medicamentos Biológicos (MB) presentan diferencias sustanciales respecto a los

“Fármacos Tradicionales o Clásicos”. Estos últimos están compuestos por moléculas de menor tamaño, poseen una estructura química más simple, su peso molecular es menor y son obtenidos mediante síntesis físico-química.

La elaboración y administración de los MB está sujeta a normativas y exigencias específicas por parte de las agencias reguladoras para garantizar su eficacia y seguridad lo que hace que comparativamente resulten más costosos que los fármacos tradicionales.

Para la obtención de fármacos biológicos se suele emplear la tecnología del ADN recombinante e hibridomas, generalmente incorporando el material genético a organismos vivos (bacterias, hongos, etc.), lo que permitirá que estos organismos sinteticen un producto terapéutico concreto. Desde el punto de vista bioquímico estos fármacos son esencialmente cadenas polipeptídicas, proteínas o glucoproteínas, y esto explica que durante todo el proceso de su producción sea preciso un control riguroso.

Es fundamental que la unión de los aminoácidos, así como la posterior glucosilación de la molécula proteica, se efectúe de forma adecuada para lograr el plegamiento correcto que determina la estructura tridimensional del compuesto, con el fin de conservar los procesos farmacodinámicos y farmacocinéticos inherentes al producto, garantizando además su eficacia, tolerancia y seguridad. ⁽¹¹⁾

¿Qué diferencia hay entre los medicamentos de origen químico y de origen biológico? Aunque los principios generales de producción son semejantes, las características de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de origen biológico dependen del material biológico de origen, la complejidad de su estructura y los procesos tecnológicos de su obtención. ⁽¹²⁾

3.3.1. Atezolizumab como fármaco biotecnológico (nombre comercial: tecentriq)

La introducción de anticuerpos monoclonales inhibidores del receptor de muerte celular programada (PD-1) y del ligando L1 del PD-1 (PD-L1) y los anti-CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico) ha señalado una nueva dirección en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). ⁽¹³⁾

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se usa para prevenir la interacción de PD-L1 y PD-1, eliminando la inhibición de las respuestas inmunitarias observadas en algunos tipos de cáncer. Este medicamento está reservado para pacientes cuyos tumores expresan PD-L1, no pueden recibir quimioterapia basada en platino o cuyos tumores no responden a la quimioterapia basada en platino. ⁽¹⁴⁾

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de la inmunoglobulina G1 (IgG1) kappa, con Fc modificado mediante ingeniería genética, anti-ligando del receptor de muerte programada 1 (anti PD-L1), producido en células de ovario de hámster chino por tecnología del ADN recombinante con una masa molecular de 145 kDa.

El 11Grupo terapéutico y código ATC: es un agente antineoplásico englobado en el grupo "Otros Citostáticos" con el código L01XC32.

Vía de administración: atezolizumab se administra mediante perfusión intravenosa.

Tipo de dispensación: atezolizumab se administra en un hospital bajo la supervisión de un médico especialista experimentado en el tratamiento del cáncer.

Es fabricado por: Laboratorio Roche. ⁽¹⁵⁾

Indicaciones y uso:

- Carcinoma urotelial:

Atezolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial (CU) localmente avanzado o metastásico: Después de quimioterapia previa que contenga platino o en los que no son considerados aptos para el tratamiento con cisplatino y cuyos tumores tengan una expresión de PDL1 > 5%. ⁽²⁰⁾

- Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP):

-Como tratamiento adyuvante después de la resección y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con NSCLC en estadio II a IIIA cuyos tumores tienen expresión de PD-L1 en ≥ 1 % de las células tumorales, según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA.

-Para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con *CPNM metastásico* cuyos tumores tienen una alta expresión de PD-L1 (≥ 50 % de las células tumorales teñidas con PD-L1 [TC ≥ 50 %] o células inmunitarias infiltrantes de tumores teñidas con PD-L1 [IC] cubriendo ≥ 10 % del área del tumor [IC ≥ 10 %]), según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

-Para el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC metastásico que tienen progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia que contiene platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben tener una progresión de la enfermedad con la terapia aprobada por la FDA para el NSCLC que alberga estas aberraciones antes de recibir TECENTRIQ. ⁽¹⁵⁾

- Cáncer de pulmón microcítico:

Atezolizumab, en combinación con carboplatino y etopósido, está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) en pacientes adultos. ⁽²⁰⁾

Posología, forma de preparación y forma de administración:

Atezolizumab está disponible en viales de 20 ml de concentrado que contiene 1.200 mg de atezolizumab. Tras diluir, un mL de solución contiene aproximadamente 4,4 mg de fármaco.

La dosis recomendada es de 1200 mg en perfusión de cada 21 días. La primera administración se realizará en 60 minutos y las siguientes en 30 minutos si no se han producido reacciones infusionales durante la primera dosis. No precisa premedicación. ⁽¹⁵⁾

Mecanismo de acción: Como ya se ha explicado anteriormente, atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une directamente a PD-L1 y proporciona un doble bloqueo de los receptores PD1 y B7.1, generando la inhibición mediada por PD-L1/PD-1 de la respuesta inmune, incluyendo la reactivación de la respuesta inmune antitumoral sin inducir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Atezolizumab promueve la interacción PD-L2/PD-1 permitiendo que persistan las señales inhibitorias mediadas por PD-L2/PD-1.

PD-L1 puede expresarse en células tumorales y / o en células inmunitarias que infiltran tumores, y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmune antitumoral en el microambiente tumoral. La interrupción de las vías PD-L1 / PD 1 y PD-L1 / B7.1 anula la inhibición de la actividad de las células T antitumorales e incluye la reactivación de la respuesta inmunitaria antitumoral sin inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. ⁽¹⁶⁾

Tecentriq se ha diseñado para unirse a una proteína denominada PD-L1 presente en la superficie de las células tumorales, bloqueando su interacción con los receptores PD-1 y B7.1. De ese modo, hace posible que las células del sistema inmune detecten y destruyan las células tumorales (ver anexo N°4). ⁽¹⁷⁾

Farmacocinética: Atezolizumab sigue un modelo lineal bicompartimental con eliminación de primer orden. Se obtiene el estado estable después de 6 a 9 semanas (2 a 3 ciclos) de la administración repetida. La acumulación sistémica en el área bajo la curva, la concentración máxima y la concentración mínima fue de 1,91; 1,46 y 2,75 veces, respectivamente. El volumen de distribución en el estado estacionario es de 6,91L. No se ha estudiado específicamente el metabolismo de atezolizumab, pero los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo con una semivida de eliminación terminal de 27 días. ⁽¹⁵⁾

Farmacodinamia: Este fármaco tiene una acción de larga duración ya que generalmente se administra cada 3-4 semanas. Atezolizumab no debe usarse en pacientes con neumonitis inmunomediada, hepatitis, colitis y algunas endocrinopatías. ⁽¹⁴⁾

Efectos Adversos: Los efectos adversos más frecuentes de Tecentriq cuando se utiliza solo (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son cansancio, disminución del apetito, náuseas (ganas de vomitar), vómitos, tos, dificultad para respirar, diarrea, erupción cutánea, fiebre, dolor de cabeza, dolor en la espalda, articulaciones, músculos y huesos, debilidad, picazón e infección del tracto urinario. ⁽¹⁸⁾

3.4. ATEZOLIZUMAB COMO TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PULMÓN

En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que está avanzado o se ha diseminado, Tecentriq es más eficaz que docetaxel (otro medicamento contra el cáncer) para prolongar la vida de los pacientes.

Al unirse a PD-L1 y reducir sus efectos, Tecentriq aumenta la capacidad del sistema inmunitario para atacar las células cancerosas y por lo tanto, ralentiza la progresión de la enfermedad. ⁽¹⁸⁾

Atezolizumab está indicado en el tratamiento del CNMP localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones positivas de EGFR o ALK también deben haber recibido tratamiento aprobado para estas mutaciones antes de recibir atezolizumab. ⁽¹⁶⁾

La aprobación de Atezolizumab en esta indicación se basa en el ensayo clínico GO29431 (IMpower110, NCT:02409342) que comparó Atezolizumab en monoterapia frente a quimioterapia (QT) basada en platino en primera línea, en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP) metastásico, EGFR y ALK negativos y que tenían una alta expresión de PDL1 ($\geq 50\%$ en células tumorales o $\geq 10\%$ de células inmunológicas infiltrantes). ⁽¹⁵⁾

Al igual que con otros medicamentos, este medicamento puede causar que el sistema inmunológico comience a atacar otras partes del cuerpo, lo cual puede resultar en graves problemas para los intestinos, el hígado, las glándulas productoras de hormonas, los nervios, la piel, los ojos u otros órganos. Para algunas personas estos efectos secundarios pueden poner su vida en peligro.

Algunas personas podrían tener una reacción a la infusión al estar recibiendo el medicamento. Esto podría describirse como una reacción alérgica, y puede que incluya fiebre, escalofríos, enrojecimiento y acaloramiento del rostro, ronchas y picazón en la piel, mareos, y respiración sibilante y entrecortada. ⁽¹⁹⁾

Según el informe de posicionamiento terapéutico del fármaco, es recomendable prolongar el tratamiento mientras no aparezca toxicidad inaceptable y exista beneficio para el paciente, con ausencia de progresión. No es recomendable escalar ni disminuir la dosis de atezolizumab, pero sí puede ser necesario retrasar

o suspender la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. ⁽¹⁶⁾

Precauciones para atezolizumab indicados por el fabricante: Neumonitis inmunomediada, Hepatitis inmunomediada, Colitis inmunomediada, Endocrinopatías inmunomediadas, Meningoencefalitis inmunomediada, Neuropatías inmunomediada, Pancreatitis inmunomediada, Reacciones relacionadas con la infusión, Poblaciones especiales, Toxicidad embriofetal. ⁽²⁰⁾

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 TIPO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL

Se realizó un estudio observacional transversal, ya que está orientado en el análisis de datos e historiales de casos clínicos en un periodo de tiempo, con el fin de recopilar los riesgos que se presentan en los pacientes que son tratados con atezolizumab.

- 4.1.1 Documental: Se revisaron documentos de fuentes fidedignas, resultados de estudios clínicos, base de datos e información proporcionada por el fabricante.
- 4.1.2 Retrospectivo: Se tomaron los resultados de estudios clínicos y las notificaciones obtenidas post-comercialización del medicamento.
- 4.1.3 Descriptivo: Se recolectaron los datos de RAM que están presentes con mayor frecuencia en los pacientes, y que han sido detalladas en las plataformas de notificaciones, e incluso en los estudios clínicos evaluados.

4.2 INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA

4.2.1 Resultados de estudios clínicos publicados en el sitio web Clinical Trials

Se seleccionaron 2 estudios clínicos que cumplieron con los filtros de interés para la investigación, entre ellos; estudios clínicos que presentaran resultados, estudios realizados en pacientes con cáncer de pulmón metastásico y, que dichos pacientes hayan sido tratados con atezolizumab en monoterapia. Se evaluaron las RAM específicamente provenientes de los SOC respiratorio y vascular.

4.2.2 Plataforma VigiLyze

La plataforma VigiLyze por medio de las notificaciones realizadas por los pacientes que han recibido el tratamiento en diversas partes del mundo, permitieron conocer de primera mano, sobre los eventos adversos que se han presentado desde el lanzamiento del medicamento al mercado en el periodo de 2017 a 2022.

4.2.3 Publicaciones de artículos científicos

Existen diversos estudios que han sido realizados por entidades internacionales como La Roche; el laboratorio fabricante de atezolizumab, La Sociedad Española de Oncología Médica, hay estudios que han sido realizados por la EMA, entre otros, que demuestran resultados importantes y que han sido útiles en el presente trabajo.

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Tecentriq, nombre comercial del medicamento de origen biotecnológico que contiene como principio activo, atezolizumab; pertenece al grupo ATC L01FF05, del grupo farmacoterapéutico agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales; fabricado por laboratorio Roche (Alemania), contenido en un vial de concentrado para solución para infusión intravenosa. ⁽²¹⁾

Desde su lanzamiento al mercado hasta la actualidad este fármaco ha venido presentando eventos adversos, considerados riesgos, que empeoran la salud e incluso acortan lo días de vida de algunos de los pacientes que son tratados con atezolizumab. Para el enfoque de este trabajo, se han analizado específicamente los eventos adversos en pacientes con cáncer de pulmón metastásico, y se han considerado las RAM expuestas para los SOC respiratorio y vascular.

Por ello, en esta sección se han detallado los eventos adversos que han presentado los pacientes tratados con atezolizumab y de los cuales existe una posible relación con el fármaco.

Para presentar las especificaciones de seguridad del fármaco, es importante destacar datos sobre el recurso en línea utilizado, VigiLyze. De la cual cabe mencionar que hasta fecha 11 de noviembre de 2022 se han notificado 12,643 casos sobre eventos adversos por atezolizumab, el mayor porcentaje, es decir, el 29.7% de las notificaciones proviene de pacientes que tienen entre 45 a 64 años de edad, seguido por el 27.5% de pacientes que tienen entre 65 a 74 años; siendo los pacientes de sexo masculino los que han realizado la mayoría de las notificaciones, con un 52.5%.

Por otro lado, es importante mencionar que la mayor cantidad de notificaciones recibidas, las realizan los pacientes de origen estadounidense, es decir, el 31.2% de las notificaciones.

A continuación, se presenta la propuesta de diseño de especificaciones de seguridad para atezolizumab como tratamiento de cáncer de pulmón metastásico:

5.1. ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD NO CLÍNICAS

5.1.1 Toxicología y/o farmacología en animales:

5.1.1.1 Aumento de la proliferación bacteriana y las respuestas inflamatorias en animales:

En modelos animales, la inhibición de la señalización de PD-L1/PD-1 aumentó la gravedad de algunas infecciones y aumentó las respuestas inflamatorias. Los ratones con genes inactivados PD-1 infectados por *M. tuberculosis* muestran una supervivencia notablemente menor en comparación con los controles sin mutaciones, lo que se correlacionó con el aumento de la proliferación bacteriana y las respuestas inflamatorias en estos animales. Los ratones con genes inactivados PD-L1 y PD-1, y los ratones que recibieron anticuerpos bloqueantes de PD-L1 también han demostrado una menor supervivencia después de la infección por el virus de la coriomeningitis linfocítica. ⁽²²⁾

Por medio de otra fuente, se logró identificar que el estudio no clínico se llevó a cabo en ratones knockout PD-1; ratones modificados por ingeniería genética, que tienen inactivado un gen específico, estos tienen como propósito comprender el papel de un gen que ha sido secuenciado pero del que se desconoce su función o se conoce de forma incompleta, los cuales fueron infectados con *M. tuberculosis* expuestos al atezolizumab, y como resultado, disminuyó notablemente la supervivencia en comparación con controles de tipo salvaje, lo que se correlaciona con un aumento de la proliferación bacteriana y aumento de las respuestas inflamatorias en estos animales. ⁽²³⁾

5.1.1.2. Toxicidad embriofetal (Interferencia con el desarrollo fetal):

En estudios en animales se ha demostrado que la inhibición de la vía PDL1/PD-1 puede provocar el aumento del riesgo de rechazo mediado por el sistema inmunitario del feto en desarrollo que provoca la muerte fetal.

Se incluyó una evaluación de los órganos reproductores masculinos y femeninos en un estudio de toxicidad de dosis repetidas de 26 semanas en macacos cangrejeros. La administración semanal de atezolizumab a monos hembra de la dosis más alta probada provocó un patrón irregular de ciclos menstruales y una falta de nuevas formaciones de cuerpos lúteos en los ovarios. Este efecto se produjo con un AUC calculado de, aproximadamente, 6 veces el AUC en pacientes que recibieron la dosis recomendada y fue reversible. No hubo ningún efecto en los órganos reproductores masculinos de los monos. ⁽²²⁾

Asimismo, los datos de estudios con animales muestran que la inhibición de la vía PDL-1/PD-1 conlleva un riesgo potencial de interferencia con el desarrollo fetal, con el consecuente riesgo de daño y muerte fetal. ⁽²⁴⁾

5.2. EXPOSICIÓN EN ENSAYOS CLÍNICOS:

Estudio clínico N°1: Estudio de atezolizumab como monoterapia de primera línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico (B-F1RST).

Estudio de fase II abierto, prospectivo, multicéntrico, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del atezolizumab como agente único como terapia de primera línea en participantes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico (B-F1RST).

El estudio inició en septiembre de 2016, finalizó en mayo de 2019, y se añadieron resultados en abril de 2020. Su objetivo principal era medir la carga mutacional

del tumor sanguíneo (bTMB), y evaluar por diagnósticos basados en sangre si puede predecir un mejor resultado clínico con atezolizumab.

El tipo de estudio que se llevó a cabo, fue un ensayo clínico en el cual se inscribieron 153 participantes (ver Tabla N°1).

En la parte experimental los participantes recibieron 1200 miligramos (mg) de atezolizumab administrados por infusión intravenosa cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad, pérdida del beneficio clínico o toxicidad inaceptable (hasta un total de 2 años de tratamiento con atezolizumab).

Entre los criterios de elegibilidad de los participantes, se puede mencionar que se eligieron personas mayores de 18 años (adulto, adulto mayor), ambos sexos y no se aceptaron voluntarios saludables.

Entre los criterios de inclusión del estudio se mencionan los siguientes: los participantes que estuvieran en estadio de la enfermedad IIIB-IVB confirmado citológica o histológicamente, un intervalo de 6 meses sin haber recibido quimioterapia o radioterapia antes de la inscripción, participantes con cualquier resultado de prueba del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) por inmunohistoquímica (IHC), participantes sin un resultado de la prueba PD-L1, enfermedad medible según RECIST v1.1, función hematológica y de órganos diana adecuada y acuerdo para permanecer en abstinencia o usar métodos anticonceptivos entre mujeres en edad fértil.

Entre los criterios de exclusión se encuentran: participantes con tratamiento previo con inmunoterapia para NSCLC en cualquier etapa, participantes con mutaciones sensibilizadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y reordenamientos de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), metástasis activas del sistema nervioso central (SNC) que requieren tratamiento, compresión de la médula espinal no tratada definitivamente o no clínicamente estable, enfermedad leptomeníngea, dolor relacionado con el tumor no

controlado, derrames pleurales, pericárdicos o ascitis no controlados que requieran procedimientos de drenaje recurrentes, hipercalcemia no controlada o sintomática, neoplasias malignas distintas del NSCLC dentro de los 5 años anteriores a la inscripción, mujeres embarazadas o lactantes, antecedentes de enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar significativa o enfermedad cardiovascular significativa, VIH positivo o hepatitis B o C, tuberculosis activa, infección grave o cirugía mayor dentro de las 4 semanas, tratamiento con antibióticos orales o intravenosos dentro de las 2 semanas anteriores a la inscripción, tratamiento previo con o hipersensibilidad al fármaco del estudio o compuestos relacionados, trasplante alogénico previo de médula ósea u órgano sólido, administración de una vacuna viva atenuada dentro de las 4 semanas anteriores a la inscripción, tratamiento con agentes inmunoestimuladores sistémicos dentro de las 4 semanas o 5 semividas del fármaco antes de la inscripción, tratamiento con corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas anteriores a la inscripción.

Tabla N° 1: Flujo de participantes estudio de atezolizumab como monoterapia de primera línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico (B-F1RST). ⁽²⁷⁾

Empezado	153
Tratamiento recibido	152
Terminado	47
Sin completar	106
<u>Razón no completada</u>	
Muerte	85
Pérdida de seguimiento	1
Incumplimiento	1
Deterioro sintomático	1
Decisión del médico	4
Retiro por Sujeto	14

De modo que, el número total de participantes de referencia es de 152, de los cuales, la edad media, es de 68,7, cabe mencionar, que 69 eran participantes de sexo femenino y 83 de sexo masculino, al realizar un análisis de etnicidad; se encontraban 3 participantes hispanos, 147 no hispanos y 2 de ellos no fueron reportados, el análisis por raza, destaca que 1 de los participantes era nativo de Alaska, 1 asiático, 13 africanos, 135 blancos y 2 no fueron reportados.

El reporte de eventos adversos se registró con una línea de base hasta aproximadamente 3 años (datos cortados el 26 de julio de 2019).

El estudio detalla que, los casos de muerte por cualquier causa, fueron 85/152, es decir, 55.92% de los participantes, asimismo, se describe que la cantidad de participantes que presentaron eventos adversos graves, fue de 81/152, es decir, 53.29%.

Por tanto, se han retomado los eventos adversos de SOC vascular y respiratorio (ver Tabla N° 2).

Tabla N° 2: Eventos adversos graves del estudio de atezolizumab como monoterapia de primera línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico (B-F1RST). (27)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Insuficiencia respiratoria aguda † †	5/152 (3,29%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica † †	1/152 (0,66%)
Disnea † †	14/152 (9,21%)
Hemoptisis † †	1/152 (0,66%)
Hipoxia † †	1/152 (0,66%)
Derrame pleural † †	1/152 (0,66%)
Aspiración de neumonía † †	1/152 (0,66%)
Neumonitis † †	7/152 (4,61%)
Neumotórax † †	1/152 (0,66%)
Oclusión de la arteria pulmonar † †	1/152 (0,66%)
Embolia pulmonar † †	5/152 (3,29%)
Hemorragia pulmonar † †	3/152 (1,97%)
Insuficiencia respiratoria † †	3/152 (1,97%)
Trastornos vasculares	
Embolia † †	1/152 (0,66%)
Hipotensión † †	1/152 (0,66%)
Embolia periférica † †	1/152 (0,66%)
Isquemia periférica † †	1/152 (0,66%)

A continuación, se han seleccionado los eventos adversos de interés, de tal manera que se han excluido los ya informados por el fabricante del fármaco, y se han retomado los eventos de los cuales existen notificaciones en la base de datos, mismos que han sido extraídos para un análisis paralelo (ver Tabla N° 3).

Tabla N° 3: Cantidad y porcentaje de notificaciones de eventos adversos por sistema de órganos extraído de la plataforma VigiLyze.

Reportado por término preferente (MedDRA)	Cantidad	Porcentaje
PT: Embolia pulmonar	110	0.9%
PT: Hemoptisis	58	0.5%
PT: Insuficiencia respiratoria aguda	33	0.3%
PT: Embolia	45	0.4%

A continuación, se realiza un análisis de los eventos adversos de interés, los cuales han sido divididos por sistema de órganos y a su vez, subdivididos por termino preferente, para los cuales se establece una posible relación fármaco-evento adverso.

SOC: trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- PT: Insuficiencia respiratoria aguda:

En la Tabla N° 2 se observa que durante el estudio 5/152 participantes presentaron dicho evento adverso grave, aunado a esto, al revisar la base de datos, tal como ha sido detallado en la Tabla N° 3, se observa que 33 pacientes han notificado insuficiencia respiratoria aguda, por tanto, se establece una posible relación fármaco-evento adverso.

- PT: Hemoptisis

El estudio describe solamente 1 caso de hemoptisis, detallado en la Tabla N° 2, sin embargo, la ficha técnica, describe dicho evento adverso en terapia

combinada de manera que, se menciona que “*otros eventos adversos clínicamente significativos que se observaron con mayor frecuencia en el brazo de atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel y carboplatino fueron epistaxis, hemoptisis, accidente cerebrovascular, incluidos eventos mortales*” (25), y, al verificar las notificaciones de la base de datos, como se presenta en la Tabla N° 3, se encontraron 58 notificaciones, por tanto, se establece una posible relación fármaco-evento adverso.

- PT: Embolia Pulmonar

Según los datos de la Tabla N° 2, la cantidad de participantes que presentaron como evento adverso embolia pulmonar es de 5/152, y, al realizar la comparación con la base de datos según la Tabla N° 3, la cantidad de notificaciones recibidas para dicho evento adverso, es de 110, por tanto, se establece una posible relación fármaco- evento adverso.

SOC: Trastornos Vasculares:

- PT: Embolia

El estudio detalla que 1/152 participantes presentó embolia como evento adverso del medicamento, como se presenta en la Tabla N° 2, sin embargo, la posible relación con el fármaco, se determina de la cantidad de notificaciones recibidas en la base de datos, la cual expone que 45 pacientes han presentado el evento, tal como se presenta en la Tabla N° 3. (26)

Estudio clínico N°2: Estudio de atezolizumab como terapia neoadyuvante y adyuvante en el cáncer de pulmón de células no pequeñas reseccable (NSCLC) - Consorcio de mutación del cáncer de pulmón (LCMC3).

El estudio fue diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia del atezolizumab neoadyuvante y adyuvante en participantes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).

La terapia neoadyuvante consistió en dos ciclos de 21 días con atezolizumab. Después de la cirugía, la terapia adyuvante consistió en hasta 12 meses de atezolizumab en participantes que demostraron un beneficio clínico con la terapia neoadyuvante. Todos los participantes que se sometieron a cirugía entraron en un período de vigilancia, que consistió en la recolección de muestras de sangre estandarizadas y tomografías computarizadas de tórax, por hasta 2 años. Todos los participantes fueron monitoreados por recurrencia de la enfermedad y supervivencia hasta 3 años después de la última dosis del fármaco del estudio.

En cuanto al diseño del estudio, el tipo de estudio que se llevó a cabo fue intervencionista (ensayo clínico), la inscripción real, fue de 181 participantes, estudio de Fase II, abierto, multicéntrico, de un solo brazo para investigar la eficacia y seguridad de atezolizumab.

El estudio inicio el 20 de abril de 2017, se encuentra en estado activo, no de reclutamiento, los resultados fueron publicados el 17 de noviembre del 2021, la última actualización es del 30 de septiembre de 2022, y se estima que finalicé el 3 de mayo de 2024.

Entre los criterios de elegibilidad, los participantes seleccionados debían ser mayores de 18 años, entre los criterios de inclusión, se mencionan: estadio IB, II, IIIA o IIIB seleccionado patológicamente documentado, incluidos T3N2 o T4 (por criterios de tamaño, no por invasión mediastínica) NSCLC, función pulmonar y cardíaca adecuada, biopsia disponible de tumor primario con muestras adecuadas, estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1.

Entre los criterios de exclusión se encuentran: NSCLC que es clínicamente T4 en virtud de invasión de órganos mediastínicos o estadio IIIB en virtud de enfermedad N3, cualquier tratamiento previo para el cáncer de pulmón en los últimos 3 años, tratamiento previo con terapias anti-PD-1 o PD-L1, antecedentes o riesgo de enfermedad autoinmune.

Atezolizumab se administró en forma de infusión intravenosa (IV) de 1200 miligramos (mg) el día 1 de cada ciclo de 21 días.

A continuación, se presenta el flujo de participantes involucrados en el estudio (ver Tabla N° 4).

Tabla N°4: Flujo de participantes estudio de atezolizumab como terapia neoadyuvante y adyuvante en el cáncer de pulmón de células no pequeñas reseccable (NSCLC) - Consorcio de mutación del cáncer de pulmón (LCMC3). ⁽²⁷⁾

Empezado	181
Terminado	171
Sin completar	10
<u>Razón no completada</u>	
Acontecimiento adverso	7
Retiro por Sujeto	1
Decisión del médico	2

Las características de línea base del estudio describen datos que se mencionan a continuación: La edad media de los participantes es de 65,1 años; 93 de los participantes son de sexo femenino y 88 de sexo masculino; asimismo, se detalla que, 8 de ellos son hispanos, 159 no hispanos y 14 de los participantes no lo reportaron; y, el 80,1% de los participantes son de raza blanca.

Con un periodo de tiempo desde el primer fármaco del estudio hasta la fecha de corte de datos: 23 de octubre de 2020 (hasta aproximadamente 42 meses), la

mortalidad por cualquier causa en este periodo es de 31/181 y la cantidad de pacientes que han presentado eventos adversos graves son 61/181.

Se presentan los datos de los eventos adversos graves para los sistemas de órganos de interés (ver Tabla N° 5).

Tabla N°5: Eventos adversos graves del estudio de atezolizumab como terapia neoadyuvante y adyuvante en el cáncer de pulmón de células no pequeñas reseccable (NSCLC) - Consorcio de mutación del cáncer de pulmón (LCMC3). (27)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Insuficiencia respiratoria aguda † †	1/181 (0,55%)	1
Fístula broncopleurales † †	1/181 (0,55%)	1
Disnea † †	5/181 (2,76%)	5
Hemoptisis † †	2/181 (1,10%)	2
Hemotórax † †	1/181 (0,55%)	1
Hipoxia † †	2/181 (1,10%)	2
Derrame pleural † †	1/181 (0,55%)	1
Neumonitis † †	7/181 (3,87%)	8
Neumotórax † †	3/181 (1,66%)	3
Fuga de aire pulmonar † †	3/181 (1,66%)	3
Embolia pulmonar † †	1/181 (0,55%)	1
Hemorragia pulmonar † †	1/181 (0,55%)	1
Dificultad respiratoria † †	1/181 (0,55%)	1
Insuficiencia respiratoria † †	2/181 (1,10%)	2
Distorsión de las cuerdas vocales † †	1/181 (0,55%)	1
Trastornos vasculares		
Hipotensión † †	1/181 (0,55%)	1

Los eventos adversos graves que se pueden observar en la tabla N°5, permiten de manera complementaria, visualizar los eventos adversos recurrentes que se han presentado por otros participantes, en otras temporalidades de diferentes estudios, para los ya descritos en el primer estudio clínico, como *la insuficiencia respiratoria aguda, la hemoptisis y la embolia pulmonar*.

Asimismo, el estudio detalla los eventos adversos que no se consideran serios (ver Tabla N° 6).

Tabla N° 6: Otros eventos adversos (sin incluir los graves) para el estudio de atezolizumab como terapia neoadyuvante y adyuvante en el cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable (NSCLC) - Consorcio de mutación del cáncer de pulmón (LCMC3). (27)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
	Tos † †	35/181 (19,34%)	39
	Disnea † †	41/181 (22,65%)	44
	Hipoxia † †	10/181 (5,52%)	11
	Congestión nasal † †	12/181 (6,63%)	14
	Derrame pleural † †	10/181 (5,52%)	10
	Neumotórax † †	12/181 (6,63%)	12
	Tos productiva † †	10/181 (5,52%)	12
	Sibilancias † †	11/181 (6,08%)	13
Trastornos vasculares			
	Hipertensión † †	13/181 (7,18%)	15
	Hipotensión † †	12/181 (6,63%)	12

En la Tabla N° 6 se observa mayor cantidad de participantes que han ido presentando eventos adversos, algunos son los ya conocidos y mencionados por el fabricante en la ficha técnica y, los demás han sido determinados para efectos del estudio clínico, por ello, se les debe de prestar atención.

De igual manera, para el análisis de este estudio se seleccionaron los eventos adversos que no menciona la ficha técnica y de los cuales existen notificaciones en la base de datos y se detallan a continuación:

SOC: trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- PT: Neumotórax

La cantidad de participantes que ha presentado el evento adverso es de 12/181, tal como se puede observar en la Tabla N° 6, asimismo, entre los eventos adversos graves detallado en la tabla N° 5, se puede observar que se presentó un caso de Neumotórax, aunado a esto, en el estudio clínico N° 1, en la Tabla N° 2, también se presentó 1/152. Por otro lado, la base de datos indica que 26 pacientes han presentado dicho evento adverso, tal como se puede visualizar en la Tabla N° 7. Cabe destacar que, este padecimiento puede ser causado por la

misma enfermedad, ya que el cáncer de pulmón como tal, provoca daño al tejido pulmonar, sin embargo, requiere de una mayor investigación para determinar la posible asociación con el fármaco.

- PT: Derrame Pleural

Otro evento adverso que vale la pena resaltar del estudio, es el Derrame Pleural para el cual se presentaron 10/181 casos como se puede observar en la Tabla N° 6. Por otro lado, la ficha técnica indica que se han incluido notificaciones sobre dicho evento adverso, y la base de datos presenta 102 notificaciones de pacientes que lo han padecido, tal como se observa en la Tabla N° 7. Aunado a esto, en el estudio clínico N°1, en la Tabla N° 5 se puede observar 1/152 que presentó el evento adverso en cuestión, por tanto, se establece una posible relación fármaco-evento adverso. ⁽²⁷⁾

Tabla N° 7: Cantidad y porcentaje de notificaciones de eventos adversos por sistema de órganos extraído de la plataforma VigiLyze.

Reportado por término preferente (MedDRA)	Cantidad	Porcentaje
PT: Neumotórax	26	0.2%
PT: Derrame pleural	109	0.9%

5.3. POBLACIONES NO ESTUDIADAS EN LA FASE DE PREAPROBACIÓN

Según la ficha técnica del producto biotecnológico los pacientes con las siguientes condiciones fueron excluidos de los ensayos clínicos:

Antecedentes de enfermedad autoinmune, antecedentes de neumonitis, metástasis cerebrales activas, VIH, infecciones por hepatitis B o hepatitis C (en pacientes sin CHC), enfermedad cardiovascular significativa y pacientes con una hematología inadecuada o con una función alterada de órgano. Los pacientes que habían recibido una vacuna viva atenuada, dentro de los 28 días previos a la entrada en el estudio; agentes inmunoestimuladores sistémicos dentro de las

4 semanas previas a la entrada en el estudio o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas previas a la entrada en el estudio, tratamiento con antibióticos orales o intravenosos en las dos semanas previas al inicio del estudio. ⁽²⁵⁾

Poblaciones especiales:

- Población pediátrica:

No se ha estudiado la efectividad y seguridad de este fármaco en población pediátrica ni adolescente, no hay datos dada la naturaleza de la patología (CPNM), por lo que la EMA ha eximido al fabricante de analizar este subgrupo poblacional. ⁽²⁴⁾

Se debe de tomar en cuenta que en pacientes menores de 15 años los tumores pulmonares son infrecuentes. La gran mayoría de las masas pulmonares son de origen no neoplásico, correspondiendo a procesos inflamatorios o malformaciones, lo cual, no requiere de una atención medica con atezolizumab.

- Mayores de 65 años:

Aunque no se han realizado estudios específicos, los análisis de farmacocinética poblacional no muestran diferencias clínicamente significativas. ⁽²⁴⁾

Tomando en cuenta que es parte de la población en estudio para el presente trabajo, se debe de considerar que la seguridad del medicamento está sujeto a que el paciente geriátrico pueda sufrir eventos adversos como los ya descritos.

- Mujeres embarazadas o lactantes:

Se indica que atezolizumab no se debe usar durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer precise tratamiento con atezolizumab. No hay datos relativos al uso de atezolizumab en mujeres embarazadas. No se realizaron estudios sobre el desarrollo y la reproducción con atezolizumab. Sin embargo,

estudios en animales han demostrado que puede conducir el rechazo inmune del feto en desarrollo.

Se desconoce si atezolizumab se excreta en la leche materna. Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal y se espera que esté presente en la leche de los primeros días y en bajos niveles después. ⁽²⁵⁾

– Insuficiencia renal:

Aunque no se han realizado estudios específicos, los análisis de farmacocinética poblacional no mostraron diferencias clínicas importantes entre pacientes con daño renal nulo (>90 mL/min/1.73 m²; n=140), leve (60-89 mL/min/1.73 m²; n=208) y moderado (30-59 mL/min/1.73 m²; n=116). Sólo se conocen datos de 8 pacientes con daño renal severo, con lo que no se puede tener certezas en este subgrupo. ⁽²⁴⁾

- Insuficiencia hepática:

Aunque no se han realizado estudios específicos, los análisis de farmacocinética poblacional no mostraron diferencias clínicas importantes entre pacientes con daño hepático nulo (bilirubina y AST \leq LSN, n= 401) y leve (bilirubina \leq LSN y AST $>$ LSN o bilirubina $>$ 1.0 \times to 1.5 \times LSN y cualquier AST, n= 71). No hay datos en pacientes con daño hepático moderado o grave. ⁽²⁴⁾

- Diferencias étnicas: Sin efectos en la farmacocinética. ⁽²⁴⁾

Sin embargo, la ficha técnica describe para los pacientes de raza asiática, debido un al aumento de toxicidades hematológicas observadas en los pacientes asiáticos durante el estudio IMpower150, recomienda una dosis de inicio de paclitaxel de 175 mg/m² cada tres semanas. ⁽²⁵⁾

- Estado General (ECOG):

Los pacientes con ECOG performance status ≥ 2 fueron excluidos de los ensayos clínicos. Este punto que pudiera parecer una limitación a priori no lo es tanto, ya que las guías de práctica clínica desaconsejan cualquier tratamiento quimioterápico de segunda línea en esta situación clínica. No hubo diferencias significativas entre los pacientes con ECOG 0 y 1. ⁽²⁴⁾

5.4. EVENTOS ADVERSOS (AA)/ REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAA)

5.4.1. Riesgos Importantes:

Para una mejor comprensión, se ha realizado una tabla donde se presentan los riesgos importantes identificados, y que por consiguiente requieren de una mayor evaluación para el uso seguro de atezolizumab. Las reacciones adversas están divididas por Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) y se subdividen por Termino Preferente (PT), asimismo, para cada una de ellas se detalla la recurrencia (la frecuencia con la que ocurre el evento adverso) en la que se ha identificado y que puede darse dicha reacción adversa.

Aunado a esto, se muestra la cantidad de casos que han presentado los pacientes que han sido tratados con atezolizumab, como evidencia que vincula al fármaco con el riesgo de sufrir cada una de las RAM enlistadas; esto con base en los datos que ha presentado el fabricante por medio de la ficha técnica, los datos extraídos de las notificaciones por medio de VigiLyze y, datos de un estudio extra que destaca aspectos para el uso seguro y eficaz de Tecentriq. (Ver Tabla N° 8)

La ficha técnica muestra los resultados obtenidos en los estudios clínicos realizados en pacientes que fueron tratados con atezolizumab en monoterapia. El total de participantes para el estudio, es de 4,349. ⁽²⁵⁾

El estudio que destaca aspectos para el uso seguro y eficaz de Tecentriq, se desarrolló con un total de 2,616 participantes. Los datos se encuentran descritos en el apartado de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, los cuales reflejan la exposición a Tecentriq como fármaco único en 2,616 pacientes en dos estudios aleatorizados y controlados activamente (POPLAR y OAK) y tres estudios abiertos de un solo grupo (PCD4989g, BIRCH y FIR), en los que participaron 1636 pacientes con CPNM metastásico y 980 pacientes con otros tipos de tumores.

Tecentriq se administró a una dosis de 1200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas en todos los estudios, excepto el PCD4989g. Entre los 2616 pacientes que recibieron TECENTRIQ como agente único, el 36% estuvo expuesto durante más de 6 meses y el 20% estuvo expuesto durante más de 12 meses. ⁽²²⁾

Tabla N° 8: Riesgos Importantes Identificados. Fuente: Elaboración Propia.

SOC	PT	Recurren- Cia	Datos ficha técnica		VigiLyze		Estudio sobre el uso seguro y eficaz	
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Frecuente	75/4349	1,7 %	137	1.1 %	48/2616	1.8 %
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumoniti s	Frecuente	130/4349	3%	428	3.4 %	83/2616	3%
Trastornos Gastrointestinales	Colitis	Frecuente	50/4349	1,1 %	228	1.8 %	26/2616	1%
	Pancreatit is	Poco frecuente	32/4349	0,7 %	58	0.5 %	incidencia menor al 1%.	
Trastornos Endocrinos	Hipotiroidi smo	Frecuente	331/4349	7,6 %	304	2.4 %	128/2616	4.9 %

Tabla N°8: (Continuación)

	Hipertiroidismo	Frecuente	93/4349	2,1 %	189	1.5 %	21/2616	0.8 %
	Insuficiencia suprarrenal	Frecuente	21/4349	0,5 %	75	0.6 %	-	
	Diabetes mellitus	Poco frecuente	20/4349	0,5 %	28	0.2 %	7/2616	0.3 %
	Hipofisitis	Raro	4/4349	< 0,1 %	37	0.3 %	-	
Trastornos del Sistema Nervioso	Síndrome de Guillain-Barré	Poco frecuente	6/4349	0,1 %	30	0.2 %	-	
	Síndrome miasténico	Raro	1/4349	< 0,1 %	9	0.1 %	-	
	Meningoencefalitis	Poco frecuente	18/4349	0,4 %	1	0.0 %	-	
Trastornos Cardíacos	Miocarditis	Raro	3/4349	< 0,1 %	83	0.7 %	-	
Trastornos renales y urinarios	Nefritis	Poco frecuente	10/4349	0,2 %	46	0.4 %	(1/2616)	<0.1 %
Trastornos muscularesqueléticos y del tejido conjuntivo	Miositis	Poco frecuente	20/4349	0,5 %	55	0.4 %	-	
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones relacionadas con la perfusión	Frecuente	Eventos que ocurren durante o dentro del primer día después de la perfusión, pueden incluir fiebre, escalofríos, dificultad para respirar y enrojecimiento.					

5.4.2. Riesgos Potenciales:

5.4.2.1. Toxicidad embriofetal:

Se sabe que las inmunoglobulinas humanas G1 (IgG1) atraviesan la barrera placentaria y atezolizumab es una IgG1; por lo tanto, atezolizumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo.

Por tanto, se sugiere que atezolizumab no debe usarse durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con atezolizumab.

Por tanto, lo recomendable es, el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con tecentriq y durante, al menos, 5 meses después de la última dosis. ⁽²⁸⁾

5.4.2.2. Inmunogenicidad: Desarrollo de anticuerpos antidrogas (ADAS):

En múltiples estudios de fase II y III, entre el 13,1 % y el 54,1 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos antidrogas (ADA) emergentes del tratamiento. Los pacientes que desarrollaron ADA emergentes del tratamiento tendieron a tener características generales de salud y enfermedad más deficientes al inicio del estudio. Esos desequilibrios en las características de salud y enfermedad al inicio del estudio pueden confundir la interpretación de los análisis de farmacocinética (PK), eficacia y seguridad. Se realizaron análisis exploratorios ajustando los desequilibrios en las características iniciales de salud y enfermedad para evaluar el efecto de ADA en la eficacia. Estos análisis no excluyeron la posible atenuación del beneficio de la eficacia en pacientes que desarrollaron ADA en comparación con pacientes que no desarrollaron ADA. La mediana del tiempo hasta el inicio de la ADA osciló entre 3 y 5 semanas.

En conjuntos de datos agrupados para pacientes tratados con monoterapia con atezolizumab (N=3460) y con terapias combinadas (N= 2285), se observaron las siguientes tasas de eventos adversos (EA) para la población con ADA positivo en

comparación con la población con ADA negativo: respectivamente: EA de grado 3-4 45,9 % frente a 39,1 %, eventos adversos graves (SAE) 39,4 % frente a 33,0 %, EA que llevaron a la suspensión del tratamiento 8,4 % frente a 7,7 % (para monoterapia); AA de grado 3-4 63,9 % frente a 60,9 %, SAE 43,9 % frente a 35,6 %, AA que provocaron la suspensión del tratamiento 22,8 % frente a 18,4 % (para terapia combinada). Sin embargo, los datos disponibles no permiten sacar conclusiones firmes sobre los posibles patrones de reacciones adversas a los medicamentos. ⁽²⁸⁾

5.5. INTERACCIONES IDENTIFICADAS Y POTENCIALES

5.5.1 Interacciones identificadas entre medicamentos:

El efecto de un fármaco sobre una persona puede ser distinto del previsto debido a diversos tipos de interacciones posibles con otros fármacos que la persona pueda estar tomando debido a las múltiples enfermedades que la misma pueda presentar, las interacciones farmacológicas no son deseadas y en ocasiones pueden ser perjudiciales, dichas interacciones pueden dar lugar a la intensificación de la acción de uno de los fármacos, dando lugar a efectos secundarios o toxicidad; también podrían ocasionar la disminución del efecto de uno de los fármacos dando lugar al fracaso del tratamiento.

Dentro del tratamiento con atezolizumab se pueden presentar situaciones en las cuales las interacciones entre medicamentos pueden generar complicaciones, las cuales pueden ocasionar interferencias con el tratamiento que se está llevando a cabo, una reacción medicamentosa puede ocasionar interferencias en la forma en cómo actúa el fármaco o podría desencadenar ciertas reacciones adversas.

Se encontraron 186 interacciones, sin embargo, se ha elaborado una lista de los medicamentos que tienen registro sanitario en El Salvador con los cuales el

fármaco atezolizumab puede presentar interacciones farmacológicas y en algunos casos, hasta causar reacciones adversas.

Los fármacos que pueden incrementar el riesgo o la gravedad de la metahemoglobinemia al interactuar con atezolizumab son:

- Articaína
- Benzocaína
- Bupivacaína
- Capsaicina
- Cocaína
- Difenhidramina
- Levobupivacaína
- Lidocaína
- Meloxicam
- Tetracaína.

Los fármacos que pueden incrementar el riesgo o la gravedad de los efectos adversos cuando interactúan con atezolizumab son:

- Casirivimab
- Dulaglutida
- Emicizumab
- Imdevimab
- Infliximab
- Ocrelizumab
- Palivizumab
- Omalizumab
- Pembrolizumab
- Pertuzumab
- Ranibizumab
- Risankizumab

- Ustekinumab.

El fármaco que puede aumentar el riesgo o la gravedad de la trombosis cuando se da la interacción con atezolizumab es:

- Eritropoyetina

Los fármacos que pueden generar un incremento en las actividades trombogénicas de atezolizumab son:

- Estrógenos conjugados
- Estradiol
- Valerato de estradiol
- Estriol
- Etinilestradiol. ⁽¹⁴⁾

5.6. EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo, el cáncer de pulmón es el segundo tipo de cáncer más diagnosticado, representando el 18% del total de muertes por cáncer en el año 2020.

Según datos de la página web de la OPS, en la Región de las Américas, entre los tipos de cáncer diagnosticados, con mayor frecuencia en los hombres se encuentra el cáncer de pulmón con un 11.7%, seguido por el cáncer de próstata (8.6%), colorrectal (10,2%) y vejiga (5,9%).

En las mujeres, los datos se distribuyen de la siguiente manera: cáncer de mama (30,7%), pulmón (10,3%), colorrectal (9,6%) y cuerpo uterino (6,4 %). Destacando de dicha información, que en los hombres existe mayor incidencia de cáncer de pulmón.

Aunado a esto, se detalla los tipos de cáncer con las tasas más elevadas de mortalidad, en los hombres son: cáncer de pulmón con un 20,6%, próstata (14,5%), colorrectal (10,6%), páncreas (7,0%) e hígado (6,6%). Y, para las mujeres: cáncer de pulmón con 18,4%, mama (17,5%), colorrectal (10,6%) y páncreas (7,2%). Por tanto, según las estadísticas, el cáncer de pulmón es la mayor causa de muerte por cáncer en ambos sexos. ⁽²⁹⁾

El cáncer es una de las principales causas de decesos a nivel mundial. En el año 2018 se reportaron 18.1 millones de casos nuevos y 9.5 millones de muertes por cáncer en el mundo.

Para El Salvador es la octava causa de cáncer en ambos sexos con una mortalidad que llega al sexto lugar.

De los 19,122 casos reportados para el quinquenio de 2009 – 2013 en El Salvador, el cáncer de pulmón representó el 5.2 % de todos los casos. Este tipo de cáncer es más frecuente en hombres y se presenta con mayor frecuencia entre la quinta y séptima década de vida. ⁽³⁰⁾

La tasa de supervivencia a 5 años indica el porcentaje de personas que vive al menos 5 años una vez detectado el cáncer. Para todas las personas que tienen cualquier tipo de cáncer de pulmón, la tasa de supervivencia a 5 años es 21%. Para los hombres, la tasa de supervivencia a 5 años es del 17%. Para las mujeres, la tasa de supervivencia a 5 años es del 24%.

Según los últimos datos de OMS publicados de 2020 las muertes causadas por Cáncer de pulmón en El Salvador han llegado a 290 (0,84% de todas las muertes). La tasa de mortalidad por edad es de 4,43 por 100.000 de población. El Salvador ocupa el lugar número 141 en el mundo. ⁽³¹⁾

Asimismo, en El Salvador, el Cáncer de pulmón, ha presentado un incremento en el diagnóstico, de enero a julio de 2021, se han diagnosticado 321 casos. De estos, 181 han sido diagnósticos de hombres y 140 de mujeres, en su mayoría, ellas han sido mayores de 60 años.

En el año 2019 el Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) reportó que detectan 7 casos nuevos de cáncer de pulmón cada mes. El 85% de los casos asociados a cáncer de pulmón están asociados al consumo del tabaco. El ISSS invierte por tratamiento para una persona con cáncer de pulmón entre \$ 15,000 a \$20,000 en una cirugía y entre \$ 60,000 a 80,000 por tratamiento de quimioterapia.

Es preocupante la cantidad de personas que son diagnosticadas con cáncer de pulmón en el país, nada más en un periodo de 12 meses, independientemente del sexo, ya que ambos sexos tienen un alto nivel de pacientes diagnosticados, lo primordial es enfocarse en la causa raíz y promover estrategias que ayuden a concientizar a la población.

Investigando un poco más, se encontró que un estudio de The Lancet Oncology advirtió en América Latina, sobre la exposición a carcinógenos ambientales en los hogares y asentamientos rurales y urbanos, lo cual es bastante común. Dicho estudio se realizó en México y, concluyó que la exposición al humo de la leña se asocia con un tipo de cáncer pulmonar.

“Los investigadores sugieren que la exposición al humo de la leña podría explicar los altos índices de cáncer de pulmón EGFR-mutante en regiones de América Latina”, señala el estudio, que advierte que “esta asociación requiere investigación adicional”. ⁽³²⁾

Entre otras prácticas que ponen en riesgo la salud, que, aunque la mayoría conoce los efectos negativos que puede traer a la salud, muchos aún los siguen

practicando, principalmente el consumo de tabaco, y otras como la quema de basura, la contaminación por los emisores de gases de automóviles, entre otras.

5.7. EFECTOS DE CLASE FARMACOLÓGICA

Tecentriq es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de medicamentos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando 1 de la PD (PD-L1), bloqueando así la vía PD-1/PD-L1 y eliminando de este modo la inhibición de la respuesta inmunitaria, y posiblemente rompa la tolerancia periférica e induzca reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario. Las reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario importante enumeradas en advertencias y precauciones pueden no incluir todas las posibles reacciones mediadas por el sistema inmunitario, graves y mortales, como se detallan a continuación:

5.7.1. Entre los efectos secundarios más comunes de los inhibidores de puestos de control son:

- Diarrea
- Cansancio (fatiga)
- Tos
- Náuseas
- Irritaciones en la piel
- Falta de apetito
- Estreñimiento
- Dolores en músculos y articulaciones

5.7.2. Entre otros efectos secundarios menos frecuentes, pero de mayor gravedad se incluye:

Reacciones a la infusión: algunas personas podrían presentar una reacción a la infusión mientras reciben este medicamento, la cual se podría manifestar en forma de alergia que podría incluir fiebre, escalofríos, enrojecimiento del rostro, irritaciones de la piel, picazón, mareos, respiración sibilante y respiración entrecortada.

Reacciones autoinmunes: al dirigirse a las proteínas que fungen como puestos de control, estos medicamentos eliminan las barreras de protección propias del sistema inmunológico. En ocasiones el sistema inmunológico responde al atacar a otras partes del cuerpo, lo cual puede ocasionar graves problemas que incluso podrían ser letales sobre algunos órganos como pulmones, hígado, glándulas hormonales y riñones, entre otros. ⁽³³⁾

5.8 RESUMEN

RIESGOS IMPORTANTES IDENTIFICADOS:

- Hepatitis inmunorrelacionada
- Neumonitis inmunorrelacionada
- Colitis inmunorrelacionada
- Pancreatitis inmunorrelacionada
- Endocrinopatías inmunorrelacionadas (diabetes mellitus tipo 1, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis)
- Neuropatías inmunorrelacionadas (síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico/miastenia gravis)

- Meningoencefalitis inmunorrelacionada
- Miocarditis inmunorrelacionada
- Nefritis inmunorrelacionada
- Miositis inmunorelacionada
- Reacciones relacionadas con la perfusión

RIESGOS POTENCIALES IDENTIFICADOS:

- Toxicidad Embriofetal
- Inmunogenicidad

INFORMACIÓN FALTANTE:

Uso a largo plazo: Evaluar la seguridad a largo plazo de atezolizumab.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. Según el fabricante de atezolizumab, se logró enlistar las RAM consideradas como riesgos importantes: enfermedades inmunomediadas como hepatitis, neumonitis, colitis, pancreatitis, endocrinopatías, neuropatías, meningoencefalitis, miocarditis, nefritis y miositis, así como reacciones relacionadas con la perfusión del fármaco.
2. Entre los riesgos potenciales que podrían tener relación con el fármaco atezolizumab se identificaron la toxicidad embriofetal y la inmunogenicidad.
3. Entre la información faltante se logró identificar para atezolizumab, que no se encontró información sobre el uso a largo plazo del medicamento.
4. Se determinaron por medio de resultados de estudios clínicos y notificaciones a través de Vigilyze, 6 posibles eventos adversos que pueden tener relación con atezolizumab, entre los cuales se encuentran: embolia pulmonar, hemoptisis, insuficiencia respiratoria aguda, embolia, neumotórax y derrame pleural.
5. Según las estadísticas, los pacientes que padecen cáncer de pulmón metastásico son mayores de 45 años, por otro lado, el fabricante a través de la ficha técnica indica que no existen diferencias clínicamente significativas en pacientes mayores, sin embargo, los datos antes expuestos, muestran la cantidad de eventos adversos que han presentado pacientes en dichas edades, y de este modo, surge la necesidad de llevar a cabo un plan de farmacovigilancia.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Que la entidad reguladora en el país, Dirección Nacional de Medicamentos, por medio de las áreas involucradas en llevar a cabo la evaluación de un Plan de Gestión de Riesgos, considere el presente trabajo como un insumo en farmacovigilancia a la hora de evaluar el riesgo/beneficio de atezolizumab.
2. A los médicos encargados de administrar atezolizumab, del Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández” Zacamil, llevar a cabo un estudio donde se puedan recopilar datos sobre eventos adversos que pueden presentar los pacientes con el uso del fármaco, con el fin de contribuir en las investigaciones sobre los riesgos con el uso de atezolizumab.
3. Al ente rector de farmacovigilancia en el territorio nacional, Ministerio de Salud que, por medio del Centro Nacional de Farmacovigilancia, promueva capacitaciones que den a conocer la manera en que el personal de salud notifique RAM.
4. A futuros investigadores, considerar la evolución en la salud de los pacientes con el uso a largo plazo de atezolizumab.
5. A la entidad reguladora en el país, Dirección Nacional de Medicamentos, solicitar con más robustez la inclusión de dichos aspectos críticos en futuras versiones de los Plan de Gestión de Riesgos para atezolizumab.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maza Larrea JA, Aguilar Anguiano LM, Mendoza Betancourt JA, Maza Larrea JA, Aguilar Anguiano LM, Mendoza Betancourt JA. Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. Rev Sanid Mil. 2018;72(1):47-53.
2. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Buenas Practicas de Farmacovigilancia [Internet]. paho.org. 2010 Recuperado a partir de: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=documentos-8499&alias=33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&Itemid=270&lang=es
3. Tietje y Brouder - International Conference On Harmonisation Of Technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use [Internet]. Ich.org. 2005 [citado 4 de octubre de 2022]. Recuperado a partir de: https://database.ich.org/sites/default/files/E2E_Guideline.pdf
4. Rivas S, Armisén R. El cáncer de pulmón de células no pequeñas en la era de la medicina de precisión. Rev Médica Clínica Las Condes. 2022;33(1):25-35.
5. Cruz VLP, Velázquez FMH, Rodrigues B de la CS, Torres ESA. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con cáncer de pulmón de células grandes en el Centro Oncológico de Holguín. Revista Estudiantil HolCien. 2021;2(3).
6. Cáncer de pulmón [Internet]. National Library of Medicine; [citado 1 de agosto de 2022]. Recuperado a partir de: <https://medlineplus.gov/spanish/lungcancer.html>

7. Estadísticas importantes sobre el cáncer de pulmón [Internet]. [citado 2 de agosto de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/acerca/estadisticas-clave.html>
8. ¿Qué es el cáncer de pulmón? | CDC [Internet]. 2022 [citado 4 de agosto de 2022]. Recuperado a partir de: https://www.cdc.gov/spanish/cancer/lung/basic_info/what-is-lung-cancer.htm
9. Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (PDQ®)–Versión para pacientes - NCI [Internet]. 2022 [citado 20 de agosto de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/paciente/tratamiento-pulmon-celulas-no-pequenas-pdq>
10. OPS/OMS | Grupo de Trabajo de Productos Biotecnológicos [Internet]. [citado 1 de agosto de 2022]. Recuperado a partir de: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4446:2010-grupo-trabajo-productos-biotecnologicos-gt-bio&Itemid=41776&showall=1&lang=es#:~:text=Los%20productos%20biotecnol%C3%B3gicos%20son%20medicamentos,c%C3%A9lulas%20animales%20y%20cultivos%20microbianos.
11. Tejerina T, Carmen M, González Correa JA, Moreno U, Tejerina T, et al. Actualidad-en-torno-al-medicamento.-Desarrollo-y-Regulación-de Medicamentos -Biotecnológicos [Internet]. Politopedia.cl. [citado 4 de octubre de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.politopedia.cl/wp-content/uploads/2016/05/Actualidad-en-torno-al-medicamento.-Desarrollo-y-Regulacion-CC%81n-de-Medicamentos-Biotecnolo-CC%81gicos.pdf>

12. abc-biomedicamentos.pdf [Internet]. [citado 4 de agosto de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/abc-biomedicamentos.pdf>
13. José ABS, Aguilar CC, Caballero DM, Sureda BM. Efectividad y seguridad de atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico metastásico. Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp. 2021;45(3):121-5.
14. Atezolizumab [Internet]. [citado 4 de agosto de 2022]. Recuperado a partir de: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11595>
15. Informe SEOM de Evaluación de Fármacos: atezolizumab 1L CPNM avanzado con elevada expresión PDL1 | SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. [citado 4 de agosto de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.seom.org/otros-servicios/noticias/208867-informe-seom-de-evaluacion-de-farmacos-atezolizumab-1l-cpnm-avanzado-con-elevada-expresion-pdl1>
16. Garcia H. Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico. 2018;7.
17. Disponible en España Tecentriq, primera inmunoterapia antiPD-L1 para tumores de pulmón y vejiga en estadio metastásico [Internet]. [citado 16 de agosto de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.pmfarma.es/noticias/25608-disponible-en-espana-tecentriq-primera-inmunoterapia-antipdl1-para-tumores-de-pulmon-y-vejiga-en-estadio-metastasisico.html>

18. EMA. Tecentriq [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado agosto de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
19. Inmunoterapia para el cáncer de pulmón no microcítico [Internet]. [citado 4 de agosto de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/tratamiento-no-microcitico/inmunoterapia.html>
20. Fichas técnicas para productos farmacéuticos [Internet]. [citado 6 de agosto de 2022]. Recuperado a partir de: <https://expedientes.medicamentos.gob.sv/productos/consultarficha?idProducto=eyJpdil6lkhnNnVOdEplc0VNaIVuell4Slwvek13PT0iLCJ2YWx1ZSI6Ik5uSDZSeVd3b0FiYnI1XC9UVlpmTW5TUDRTOVhDRmMwZmExZmJJNVNOcEJ3PSlslm1hYyl6ljExZThhNDBjZDQ4NTQ3NDJkOGM0MzgzMmMzZDA1MTU0NmI3OTc5ZTY2YjZjN2FIZTE1YzZiYmY5YTkwMGJIODIifQ%3D%3D>
21. La cima. Fichas Técnicas-Atezolizumab [Internet]. [citado 3 de enero de 2023]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171220001/FT_1171220001.pdf
22. tecentriq_prescribing_es.pdf [Internet]. [citado 3 de enero de 2023]. Recuperado a partir de: https://www.gene.com/download/pdf/tecentriq_prescribing_es.pdf
23. ATEZOLIZUMAB EN VADEMECUM [Internet]. [citado 3 de enero de 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a136.htm>
24. Torres V, Bosch E. 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.

25. FT_1171220001.pdf [Internet]. [citado 3 de enero de 2023]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171220001/FT_1171220001.pdf
26. Genentech, Inc. A Phase II Single-Arm Study of Atezolizumab Monotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Evaluation of Novel Blood-Based Diagnostics [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 abr [citado 2 de enero de 2023]. Report No.: results/NCT02848651. Recuperado a partir de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02848651>
27. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 4 de agosto de 2022]. Recuperado a partir de: <https://clinicaltrials.gov/>
28. Tecentriq 1,200 mg concentrate for solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [citado 3 de enero de 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8442/smpc#INTERACTIONS>
29. Cáncer - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 3 de enero de 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.paho.org/es/temas/cancer>
30. Salvador S. Lineamientos técnicos para la prevención y atención integral de personas con cánceres priorizados.
31. Cáncer de pulmón en El Salvador [Internet]. World Life Expectancy. [citado 3 de enero de 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.worldlifeexpectancy.com/es/el-salvador-lung-cancers>
32. ecancer. Casos de cáncer aumentarán en el país un 34.9% para el 2020/ El Salvador - ecancer [Internet]. [citado 3 de enero de 2023]. Recuperado a partir

de: <http://ecancer.org/es/news/4657-casos-de-cancer-aumentaran-en-el-pais-un-34-9-para-el-2020-el-salvador>

33. Inhibidores de puntos de control inmunitarios y sus efectos secundarios [Internet]. [citado 3 de enero de 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/inhibidores-puntos-de-control-inmunitarios.html>
34. Gob.sv. [citado el 20 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.transparencia.gob.sv/institutions/hzacamil/documents/509145/download>

ANEXOS

ANEXO N°1

HOSPITAL
NACIONAL
ZACAMIL



UNIDAD DE ADQUISICIONES Y CONTRATACIONES INSTITUCIONAL

CUENTA: HOSPITAL NACIONAL "DR. JUAN JOSÉ FERNÁNDEZ" ZACAMIL, MEJICANOS, S.S.

SUMINISTRANTE: DROGUERÍA NUEVA SAN CARLOS, S.A. DE C.V.		N° ORDEN DE COMPRA		3215-151-2022	
NIT:		N° SOLICITUD		125-2022	
		N° LIBRE GESTIÓN		102-2022	
PLAZO DE ENTREGA: 25 DÍAS HÁBILES DESPUES DE REC. O/C.			FECHA		08 de Agosto 2022
LUGAR DE ENTREGA: HOSPITAL NACIONAL "DR. JUAN JOSÉ FERNÁNDEZ" ZACAMIL					
UNIDAD SOLICITANTE: MEDICINA INTERNA			FORMA DE PAGO		
ADMN. DE ORDEN: DR. LUIS FERNANDO CHICAS GARCÍA			CRÉDITO 60 DÍAS		
RGN.	DESCRIPCIÓN	U/M	CANTIDAD	PRECIO U. \$	TOTAL \$
1	SOLICITADO: DESCRIPCION: ATEZOLIZUMAB 60 MG/ML. CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN. SE OFRECE: DESCRIPCIÓN: ATEZOLIZUMAB 60 MG/ML. CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN. NOMBRE COMERCIAL: TECENTRIQ (ATEZOLIZUMAB) 1200MG/20ML. CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA, MARCA: ROCHE, PRESENTACIÓN: CAJA X 1 VIAL, ORIGEN: ALEMANIA, REGISTRO: BT000406072017, VENCIMIENTO: 10-2024	C/U	7	\$ 7.049,05	\$ 49,343.35
MONTO EN LETRAS: CUARENTA Y NUEVE MIL TRESCIENTOS CUARENTA Y TRES 35/100 DÓLARES					\$ 49,343.35
Específico	54108				Línea de trabajo 02-02
Valor US \$	\$49,343.35				Fondo: GENERAL
Justificación: Adquisición de medicamentos para el área de Medicina Interna para atención de paciente del Hospital Nacional Zacamil. Contactar con Administrador de O/C al número 2594-5117 SOLICITUD No. UAS-030-2022.					

Figura N°1. Orden de compra del medicamento atezolizumab. (34)

ANEXO N°2

Cáncer de pulmón en estadio IVA

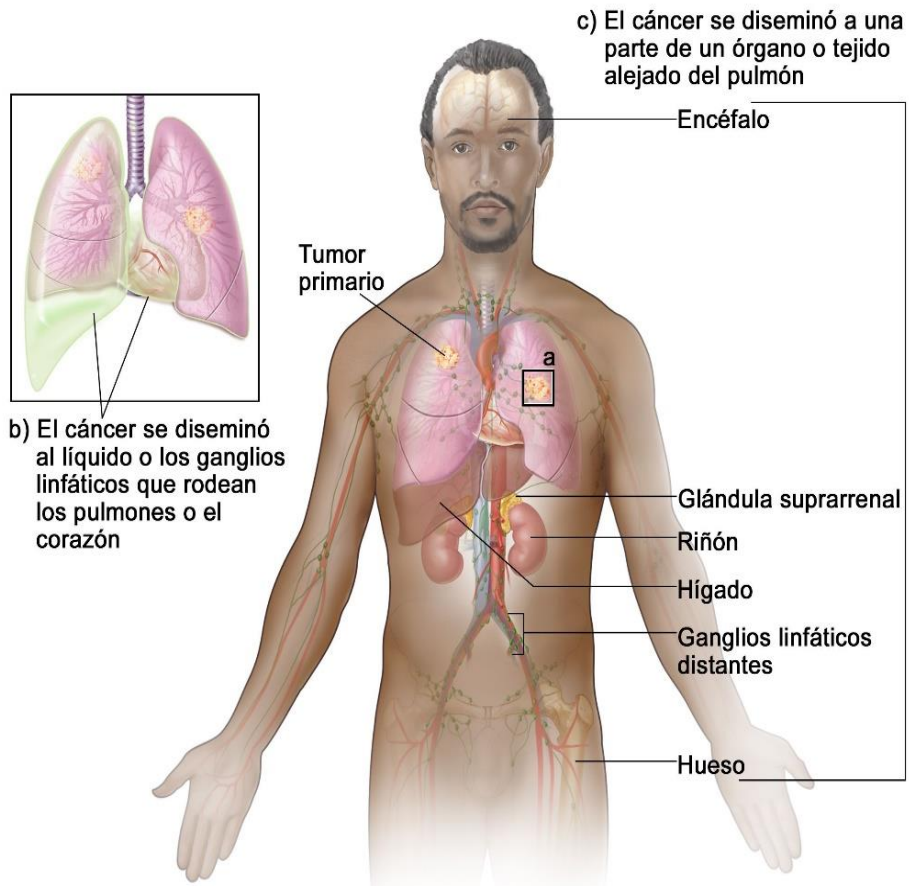


Figura N°2. Cáncer de pulmón en estadio IVA. (14)

ANEXO N°3

Cáncer de pulmón en estadio IVB

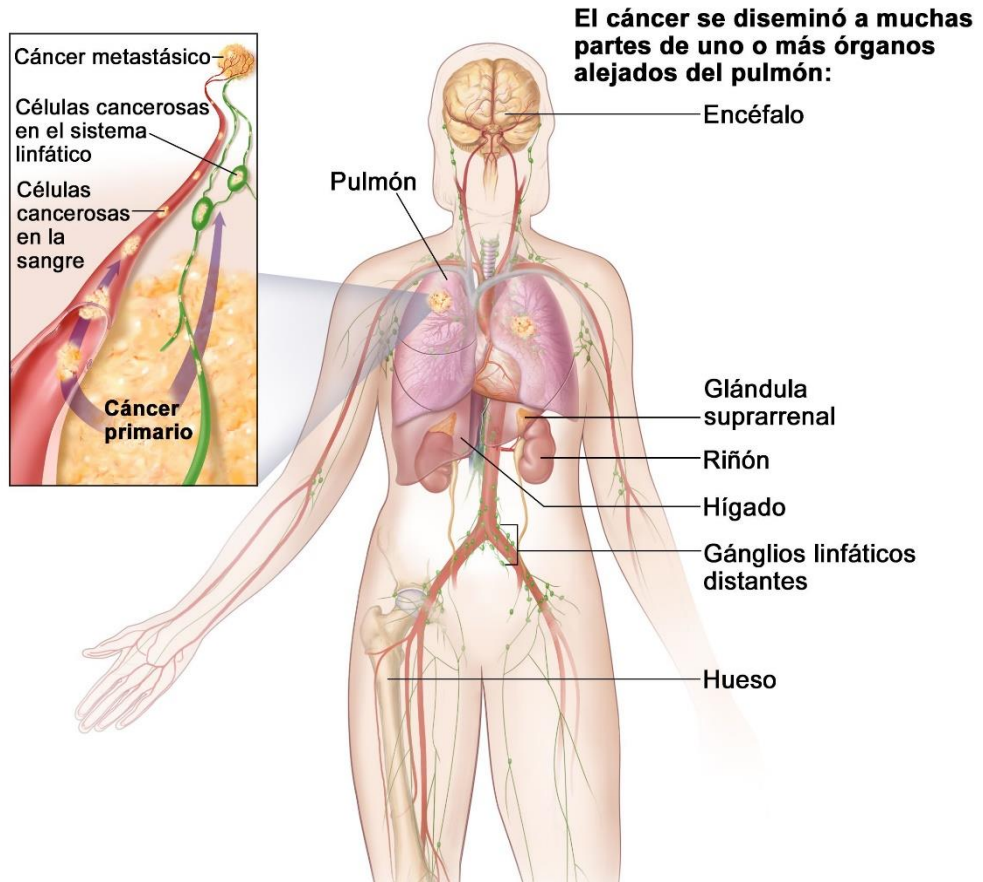


Figura N°3. Cáncer de pulmón en estadio IVB. (14)

ANEXO N°4

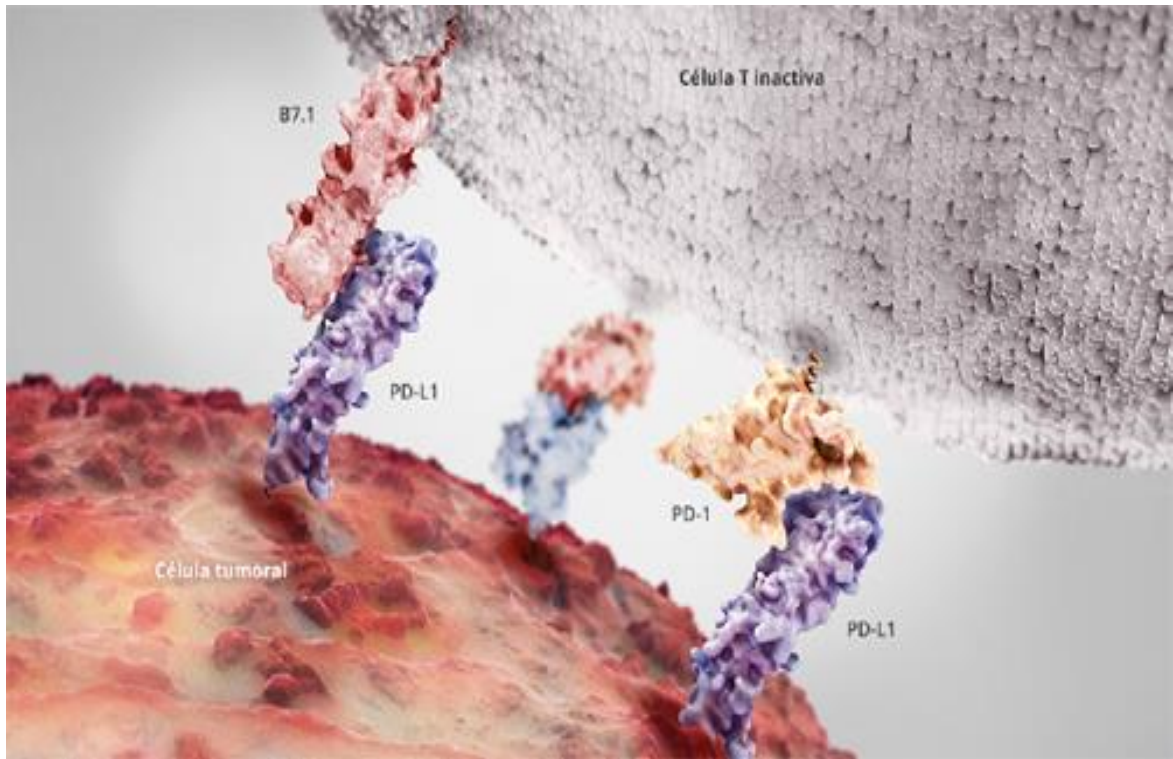


Figura N°4. Tecentriq diseñado para unirse a La proteína PD-L1. (23)