



TRABAJO DE FIN DE GRADO

ANÁLISIS DE CASOS DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A ATEZOLIZUMAB NOTIFICADOS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO (SEVF-H)

Autora: Irene Andrés Pascual

Tutora: María Sainz Gil

Grado de Medicina. Universidad de Valladolid.

Curso 2024/2025

ÍNDICE:

1) RESUMEN	2
2) INTRODUCCIÓN	2
3) HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN	4
4) JUSTIFICACIÓN	4
5) OBJETIVOS	4
6) MATERIAL Y MÉTODOS	5
7) ASPECTOS ÉTICOS	6
8) RESULTADOS.....	6
Evolución temporal de las notificaciones.....	6
Procedencia de las notificaciones	7
Características generales de las notificaciones.	7
• Características de los pacientes	8
• Gravedad y desenlace de los casos notificados	10
Otros fármacos implicados	11
Reacciones adversas notificadas	12
• Identificación de señales	14
9) DISCUSIÓN	14
Limitaciones y dificultades:	17
10) CONCLUSIONES.....	18
11) BIBLIOGRAFÍA	19
12) ANEXOS	21

1) RESUMEN

Introducción: El atezolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 aprobado en España en el año 2017. Su perfil de eficacia y seguridad están bien establecidos, pero como cualquier fármaco, especialmente siendo tan nuevo, requiere vigilancia activa. Este estudio describe las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas tras su comercialización.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo basado en las notificaciones espontáneas de RAM registradas en la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), desde enero de 2018 hasta diciembre de 2024. Se incluyeron todos los casos donde atezolizumab fue considerado fármaco sospechoso.

Resultados: Se notificaron 250 casos que incluyeron 485 sospechas de RAM. La mayoría de los pacientes eran varones (65 %) y mayores de 60 años. Las principales indicaciones para su uso fueron el cáncer de pulmón y de hígado. Más del 50% de las reacciones fueron consideradas graves; en 22 casos se registró fallecimiento. Las RAM más frecuentes fueron trastornos inmunológicos, gastrointestinales y reacciones a la infusión.

Conclusiones: Las RAM notificadas han sido en su mayoría las recogidas en su ficha técnica, con la excepción de cuatro posibles señales. Este análisis pretende reforzar la necesidad de una farmacovigilancia activa para optimizar su uso en práctica clínica real.

2) INTRODUCCIÓN

El atezolizumab es un principio activo comercializado con el nombre de Tecentriq y autorizado en nuestro país el 17/10/2017. Es un anticuerpo monoclonal humanizado de la inmunoglobulina G1 (IgG1) modificado genéticamente para que sea anti ligando del receptor de muerte programada 1 (anti PDL-1). (1)

La unión de PD-L1 a PD-1 altera la actividad inmunitaria modulándola para inhibir enfermedades autoinmunes e inflamaciones crónicas. Algunos cánceres utilizan esta misma vía para bloquear la respuesta inmune del paciente y continuar creciendo. Este grupo de fármacos pretenden bloquear la capacidad de las células tumorales para resistir a la respuesta inmunitaria del paciente mediante la actuación sobre los puntos de control de las células inmunitarias. (2) En concreto el atezolizumab bloquea el ligando PD-L1 expresado por células cancerosas para evitar que se una a la proteína PD-1,

presente en la superficie de los linfocitos, bloqueando la señal inmunomoduladora y permitiendo que las células T continúen activas contra el tumor.

Las indicaciones aprobadas para el atezolizumab son: carcinoma urotelial (CU) localmente avanzado o metastásico, estadio temprano de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), estadios avanzados de CPNM, cáncer de pulmón microcítico (CPM), cáncer de mama triple negativo (CMTN) y carcinoma hepatocelular (CHC). Existen multitud de estudios que han demostrado que el uso de atezolizumab, en monoterapia o combinación, da mejores resultados que los tratamientos utilizados previamente en estas patologías. (3,4)

No obstante, también hay datos de abandono del tratamiento por reacciones adversas (RA). (5) Las RA más comunes a este tratamiento son las inmunorrelacionadas, como neumonitis autoinmune, hipotiroidismo, artropatías, hepatitis, etc. Es muy importante conocer estos efectos adversos de antemano para poder minimizarlos. Ya que, al drama asociado al abandono del tratamiento, que conlleva un peor pronóstico de la enfermedad de base, se suma la elevada mortalidad de las posibles enfermedades provocadas por la inmunoterapia. Tal es así que el laboratorio ha elaborado una tarjeta de información al paciente donde se le informa de los efectos adversos y sus síntomas para tratar de reconocerlos, con el aviso de que debe recibir tratamiento médico inmediato. (6)

El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H), coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) registra los casos de sospecha de reacción adversa a medicamentos (RAM) notificados por profesionales sanitarios, industria farmacéutica o ciudadanos. Se trata de un sistema descentralizado formado por los Centros de Farmacovigilancia (17 en toda España). El objetivo principal es identificar señales, es decir, posibles riesgos no conocidos anteriormente o cambios en la gravedad o frecuencia de riesgos ya conocidos. (7) El fin último es prevenir los riesgos asociados al uso de medicamentos.

Aunque la presencia de atezolizumab en el mercado es reciente, es tal el alcance de este medicamento y la importancia de su seguridad que parece conveniente realizar una revisión de sus casos de sospecha de reacciones adversas. En este TFG se pretende realizar un estudio descriptivo de los casos de sospechas de reacciones adversas asociados a atezolizumab notificadas en España, para ello se utilizará la base de datos del SEFV-H, FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas).

3) HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

Algunas reacciones adversas a medicamentos no se detectan hasta tiempo después de su comercialización. Una vez que el fármaco está en el mercado hay más pacientes consumidores de este, por más tiempo y en condiciones reales, no de ensayos clínicos. Esto puede implicar la aparición de efectos adversos desconocidos. Desde la comercialización del atezolizumab han pasado ya 7 años. Con el uso real pueden haber aparecido reacciones o problemas nuevos.

4) JUSTIFICACIÓN

Una de las terapias emergentes más prometedoras en el tratamiento del cáncer es la inmunoterapia dirigida a la inhibición de los puntos de control inmune. Estas terapias pueden ser mejor toleradas que la quimioterapia citotóxica, sin embargo, presentan un tipo de toxicidad por reactivación del sistema inmunitario que puede ser grave, y que es distinta de las de las terapias más tradicionales frente al cáncer. La falta de familiaridad con estos efectos secundarios puede retrasar su reconocimiento y tratamiento. (3)

Atezolizumab está indicado en algunos de los cánceres más letales (8), por lo que las consecuencias de su retirada debida a RAM pueden ser dramáticas. Es un fármaco relativamente nuevo, con solo 7 años de comercialización, por lo que resulta de interés examinar los casos notificados al sistema de farmacovigilancia relacionados con él, con el propósito de conocer mejor su perfil de seguridad.

5) OBJETIVOS

- **Objetivo principal:** Analizar los casos de sospechas de reacciones adversas a atezolizumab desde su comercialización en España.
- **Objetivos específicos:**
 - Conocer la evolución temporal de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con atezolizumab.
 - Conocer el origen de las notificaciones.
 - Conocer las características de los pacientes implicados.
 - Conocer los efectos adversos notificados con más frecuencia para este fármaco a nivel nacional.
 - Conocer la gravedad de los casos notificados.

- Conocer el desenlace de las reacciones adversas notificadas
- Identificar, si las hubiese, posibles señales relacionadas con atezolizumab (posible efecto adverso no documentado en ficha técnica).

6) **MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio realizado es un **estudio observacional descriptivo** de los casos notificados al Servicio Español de Farmacovigilancia (SEFV-H).

Población y muestra:

La muestra abarca todos los casos de sospecha de reacción adversa al atezolizumab notificados desde el momento de su comercialización en España hasta el 31 de diciembre de 2024.

La población hace referencia a todos los pacientes susceptibles de ser tratados y afectados por una reacción adversa, sin restricciones por sexo, edad u otra característica de los pacientes.

Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión: casos de sospechas de RAM notificados de forma espontánea al SEFVH, en los que atezolizumab haya sido considerado fármaco sospechoso.

Criterios de exclusión: se excluyen los casos procedentes de estudios postautorización.

Fuentes de obtención de la información:

La fuente de información es la base de datos de reacciones adversas del centro de farmacovigilancia española (FEDRA), que incluye sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas después de la autorización de estos. Los datos de los pacientes y notificadores están anonimizados por FEDRA para mantener su confidencialidad. El SEFV-H utiliza, para codificar las reacciones adversas notificadas, el diccionario MedDRA (9). Este diccionario clasifica cada término en función de una jerarquía estandarizada rica en vocablos altamente específicos con el fin de facilitar el intercambio de información regulatoria relativa a productos médicos de uso humano en un ámbito internacional.

Variables analizadas:

Para analizar la evolución del número de notificaciones por año se tuvo en cuenta la fecha de alta de la notificación en FEDRA. Para analizar las características de los

pacientes se analizaron sus características demográficas: sexo y edad principalmente. Las reacciones adversas se analizaron según la terminología MedDRA en función del SOC (*System Organ Class*), del HLT (*High Level Group Terms*), HLT (*High Level Terms*) y PT (*Preferred Terms*) notificado. (10) Para conocer la gravedad y el desenlace se analizaron los campos correspondientes,

Análisis de datos:

Los datos, tanto para la descripción de los casos como para el análisis, han sido tratados con la herramienta Microsoft Excel (versión para Microsoft 365).

Identificación de señales

Para la identificación de señales se consultó, para aquellas reacciones adversas notificadas en más de 3 ocasiones, si estaban recogidas en la ficha técnica de Tecentriq.

7) ASPECTOS ÉTICOS

En cumplimiento de la normativa vigente en protección de datos (Ley Orgánica 3/2018 y Ley 19/2013), las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recogidas en la base FEDRA no incluyen información personal identificable, como fechas de nacimiento o fallecimiento, datos del notificador ni campos de texto libre. El acceso a esta información está limitado cuando puede afectar a la seguridad, la confidencialidad o intereses protegidos. Los datos utilizados en este estudio están completamente anonimizados, garantizando así la confidencialidad de los pacientes. (11)

8) RESULTADOS

Evolución temporal de las notificaciones

Se han obtenido 250 notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas (RAM) relacionadas con el uso de atezolizumab, registradas en la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), desde su autorización (17/10/2017) hasta el 31 de diciembre de 2024 (fecha fin del estudio). En el siguiente gráfico podemos observar el número de notificaciones hechas por año en el período indicado.

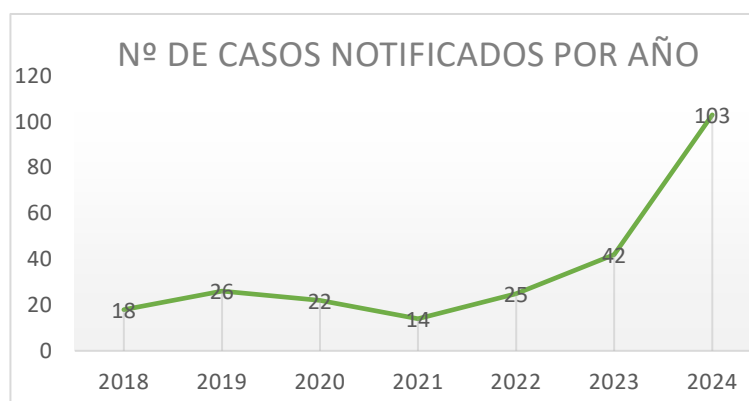


Figura 1. Número de notificaciones por sospecha de RAM asociada a atezolizumab por año, desde su comercialización en España.

La primera notificación se dio de alta en FEDRA en enero de 2018. Desde ese momento, exceptuando un pequeño descenso en 2021, el aumento ha sido continuo destacando especialmente el año 2024 con un aumento de casi el 150% con respecto al año anterior.

Procedencia de las notificaciones

El origen de los casos se muestra en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Perfil del notificador y lugar de notificación

Profesión	Nº de casos	Porcentaje
Médico	177	71%
Farmacéutico	45	18%
Profesional sanitario N/E	22	9%
Paciente	4	2%
Enfermero	2	1%
Procedencia	Nº de casos	Porcentaje
Intrahospitalario	77	30%
Extrahospitalario	4	2%
Desconocido	179	69%

La mayoría de los notificadores eran médicos (71 %). Aunque en la mayoría de los casos no se conocía la procedencia, de los que sí se conocía, prácticamente todos eran intrahospitalarios (30%).

Características generales de las notificaciones.

Las características generales de las notificaciones se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Características generales de los casos notificados

Características	Nº de casos	Porcentaje
Sexo		
Hombre	167	65%
Mujer	65	26%
Desconocido	18	7%
Edad (años)		
Mediana (RIQ) = 67 (59-73)		
<30	1	0%
31-40	3	1%
41-50	15	6%
51-60	47	19%
61-70	82	33%
71-80	59	24%
>80	14	6%
Desconocido	29	12%
Gravedad de la RAM		
Grave	163	65%
No Grave	87	35%
Criterios de gravedad		
No gravedad	87	35%
Precisa ingreso hospitalario	65	26%
Enfermedad médicamente significativa	62	25%
Mortal	22	9%
Pone en peligro la vida del paciente	9	4%
Produce una discapacidad/incapacidad	2	1%
Prolonga hospitalización	3	1%
Desenlace global		
Recuperado	80	32%
En recuperación	51	20%
No recuperado	31	12%
Mortal	22	9%
Recuperado con secuelas	1	0%
Desconocido	65	26%

RIQ: Rango Intercuartílico

- **Características de los pacientes**

El 65% de los pacientes afectados eran hombres. La franja de edad más afectada fue la comprendida entre 61 y 70 años, seguida por los grupos de 71 a 80 y de 51 a 60 años.

La **Figura 2** expone los antecedentes más repetidos y el número de casos en los que fueron notificados:

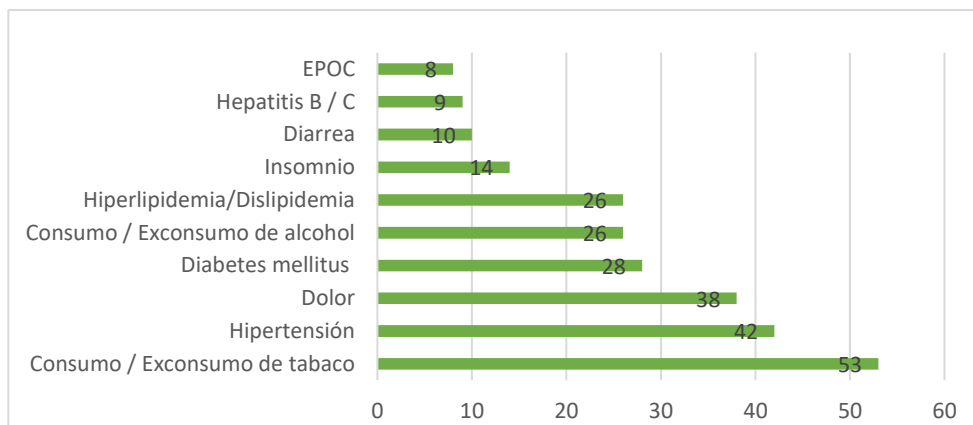


Figura 2. Antecedentes más frecuentes incluidos en el historial clínico de los pacientes.

En cuanto al motivo de prescripción de atezolizumab, se muestra en la siguiente figura.

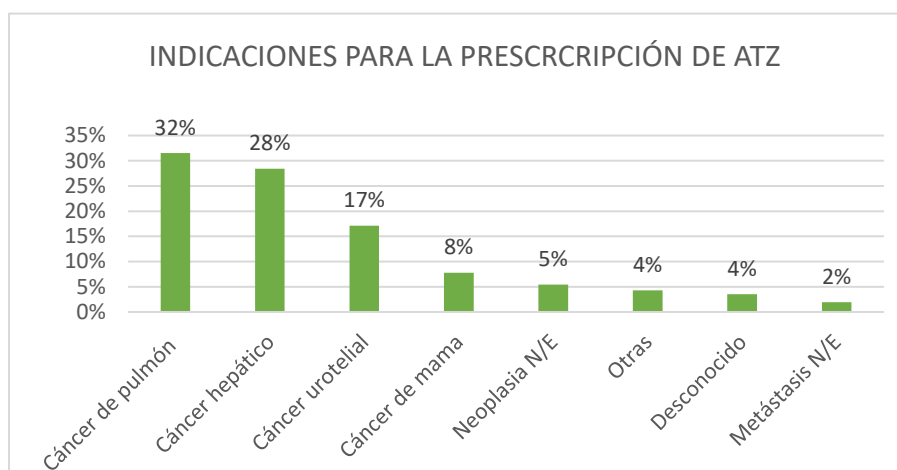


Figura 3. Indicaciones para la prescripción de atezolizumab

La indicación más repetida ha sido cáncer de pulmón, en un 32% de los casos (38 casos de células no pequeñas, 11 de células pequeñas y 32 no especificado). Seguido del cáncer hepático (28%). Otros tipos de cáncer eran el cáncer urotelial y el cáncer de mama. Otras indicaciones no especificadas por solo presentar 1 o 2 casos han sido: síndrome de Richter, sarcoma alveolar de partes blandas, síndrome de Sézary, cáncer epitelial de ovario, carcinosarcoma de útero y carcinoma renal.

Por la naturaleza de la patología a tratar, es habitual que los pacientes estuvieran siendo tratados con más de un medicamento. En la siguiente figura se muestra la distribución porcentual de los casos en función del número de fármacos que tomaban los pacientes.

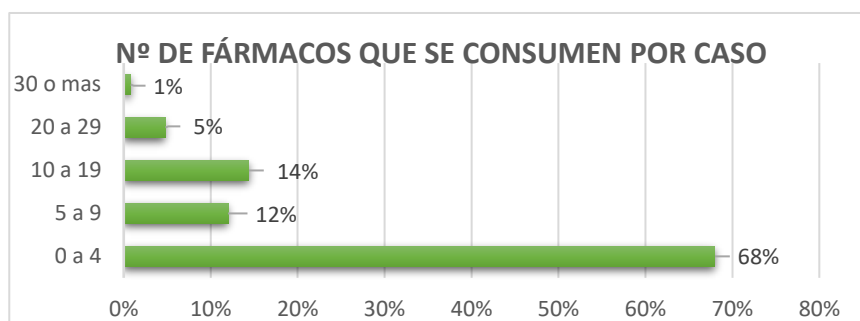


Figura 4. Cantidad de fármacos notificados por caso

La mayor parte de los pacientes tomaban entre 0 y 4 medicamentos. Un número importante tomaba entre 10 y 30 e incluso en algunos casos figuraban más de 30 medicamentos. La mediana del número de fármacos por caso es de 12, con un rango intercuartílico (RIQ) entre 5 y 22 fármacos.

- **Gravedad y desenlace de los casos notificados**

Hay que destacar que 22 pacientes fallecieron. En un 32% de los casos los pacientes se recuperaron, mientras que un 20% permanecían en proceso de recuperación en el momento de la notificación. De los 22 pacientes que tuvieron un desenlace mortal estas fueron las causas notificadas:

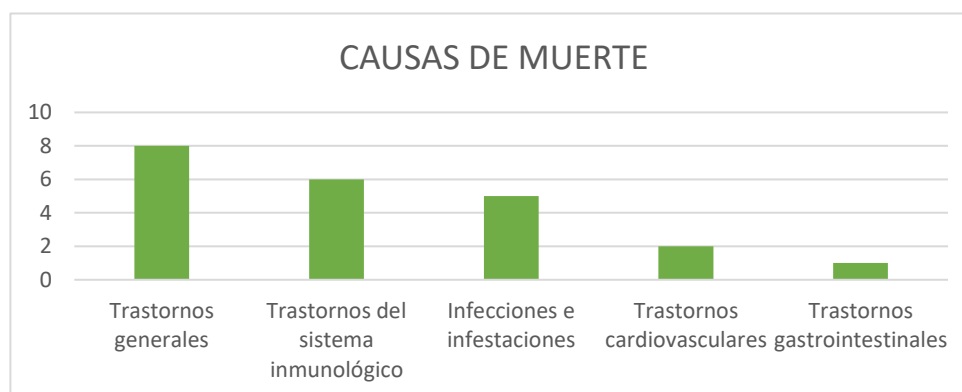


Figura 5. SOC de las reacciones adversas notificadas que resultaron en la muerte del paciente.

Dentro de los 8 casos clasificados en trastornos generales, 7 fueron por “progresión de la enfermedad” y 1 por “Síndrome de disfunción multiorgánica”.

Otros fármacos implicados

La mayoría de las notificaciones incluían más fármacos (sospechosos o no de producir la RAM) aparte del atezolizumab. Los siguientes gráficos muestran los 10 fármacos que más veces han sido notificados junto a atezolizumab (**Figura 6**) y el grado de sospecha del total de los fármacos notificados (**Figura 7**):

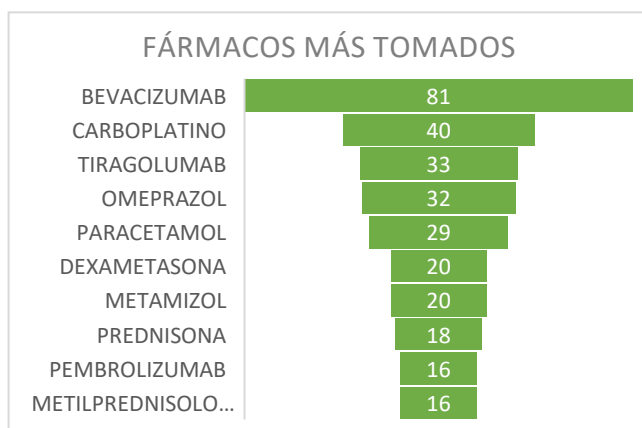


Figura 6. Fármacos más veces notificados administrados en el mismo periodo de tiempo que el atezolizumab.

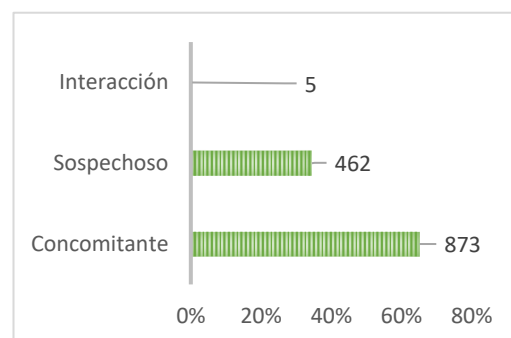


Figura 7. Grado de sospecha de los fármacos notificados junto a atezolizumab.

Destaca con diferencia el bevacizumab, seguido de otros tratamientos específicos de cáncer, un inhibidor de la bomba de protones, analgésicos y corticoides. Bevacizumab, carboplatino, tiragolumab y pembrolizumab fueron clasificados como fármacos también sospechosos de RAM junto a atezolizumab. El resto de los mencionados figuran como concomitantes. Además, en 2 casos notificados se identificaron interacciones entre atezolizumab y 3 fármacos: empagliflozina, carboplatino y etopósido.

Este último gráfico añade la información acerca de las medidas que se tomaron con los fármacos (incluido atezolizumab) tras la aparición de la RAM:

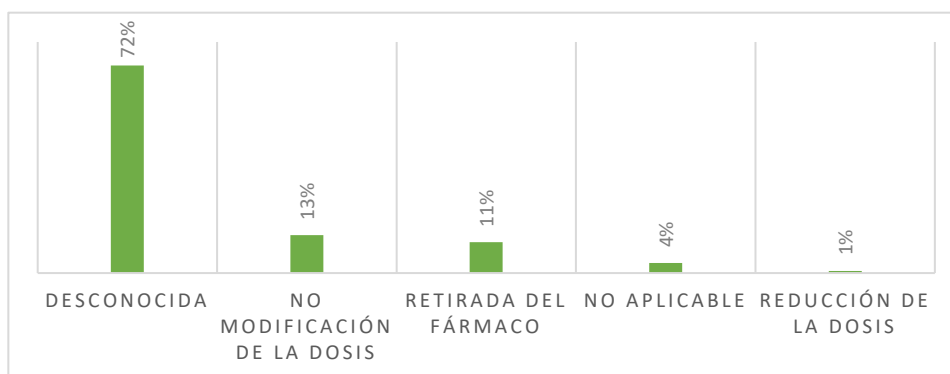


Figura 8. Medidas tomadas tras la aparición de una reacción adversa.

En la mayoría de los casos, esta información no fue registrada. No obstante, se observó que en el 13 % de los casos no se realizó ninguna modificación al tratamiento recibido, mientras que en el 11 % se optó por retirar los fármacos sospechosos de haber causado la reacción adversa a medicamentos (RAM).

Reacciones adversas notificadas

Los 250 casos notificados incluían 485 reacciones adversas. En la *Tabla 3* se indican las posibles RAM registradas tres o más veces, agrupadas por órganos y sistemas (SOC), y, dentro de estos, por términos más específicos (HLGT) y términos preferentes (PT).

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en tres o más ocasiones

REACCIONES	Nº DE RAM NOTIFICADAS (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	57(12)
Trastornos sistémicos generales NCOC	42(9)
(Astenia/Fatiga, 19; progresión de la enfermedad, 16; inflamación de mucosa, 3)	
Efectos terapéuticos y no terapéuticos (excl toxicidad) (Fármaco ineficaz, 5)	8(2)
Trastornos de la temperatura corporal (pirexia)	6(1)
Trastornos gastrointestinales	51(11)
Síntomas y signos gastrointestinales (Náuseas/Vómitos, 7)	12(2)
Enfermedades de la motilidad gastrointestinal y de la defecación (Diarrea, 8)	10(2)
Hemorragias gastrointestinales (Hematemesis, 3; Hemorragia gastrointestinal/rectal, 3)	9(9)
Enfermedades peritoneales y retroperitoneales (ascitis)	6(1)
Enfermedades inflamatorias gastrointestinales (Colitis, 4)	6(1)
Enfermedades del páncreas exocrino (pancreatitis)	3(1)
Trastornos del sistema nervioso	37(8)
Trastornos neurológicos	7(1)
Neuropatías periféricas	6(1)
Encefalopatías	5(1)
Infecciones y trastornos inflamatorios del sistema nervioso central	5(1)
Trastornos de los pares craneales (excl neoplasias)	4(1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	35(7)
Trastornos del tracto respiratorio bajo (excl obstrucción e infección) (Neumonitis, 13)	14(3)
Trastornos respiratorios (Afonía/Disfonía, 3)	9(2)
Trastornos del tracto respiratorio alto (excl infecciones) (Epistaxis)	3(1)
Trastornos vasculares pulmonares (Embolia pulmonar)	3(1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	33(7)
Enfermedades epidérmicas y dérmicas	23(5)
(Erupción/Erupción maculopapular, 4; Prurito, 4; Psoriasis/Psoriasis pustular, 4; Dermatitis ampollar/Dermatitis psoriasiforme, 3; Penfigoide, 3)	
Trastornos de la pigmentación (Vitiligo, 4)	6(1)
Infecciones e infestaciones	32(7)

REACCIONES	Nº DE RAM NOTIFICADAS (%)
Infecciones (Tracto respiratorio, 5; Encefalitis, 4; Sepsis, 3)	23(5)
Infecciones víricas	4(1)
Infecciones bacterianas	3(1)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	27(6)
Trastornos leucocitarios (Neutropenia febril/afebril, 10)	12(2)
Trastornos plaquetarios (Trombocitopenia /Trombocitopenia inmune)	8(2)
Anemias no hemolíticas y depresión medular (Pancitopenia, 4)	7(1)
Trastornos hepatobiliares	24(5)
Trastornos hepáticos y hepatobiliares (Insuficiencia hepática inducida por fármacos, 9; Hepatitis autoinmune, 5; Hipertransaminasemia, 4)	24(5)
Trastornos endocrinos	23(5)
Trastornos de la glándula tiroides (Hipertiroidismo, 10; Hipotiroidismo, 5)	20(4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	22(5)
Trastornos musculares (Miositis/Miositis inmunomediada, 7)	12(2)
Trastornos articulares (Artralgia/Artritis, 5)	5(1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo NCOC (Dolor)	4(1)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	22(5)
Lesiones y complicaciones relacionadas con procedimientos terapéuticos NCOC (Reacción relacionada con la infusión)	14(3)
Exploraciones complementarias	22(5)
Trastornos renales y urinarios	21(4)
Trastornos renales (excl nefropatías) (Lesión renal aguda, 6; Insuficiencia/Deterioro renal, 3)	9(2)
Nefropatías (Nefritis/Nefritis tubulointersticial, 6)	7(1)
Síntomas y signos del tracto urinario (Hematuria/Proteinuria, 4)	5(1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	15(3)
Trastornos del apetito y de la nutrición en general (Apetito disminuido)	4(1)
Trastornos del metabolismo de la glucosa (Diabetes mellitus N/E o tipo 1)	4(1)
Alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico	3(1)
Complicaciones diabéticas (Cetoacidosis diabética)	3(1)
Trastornos cardíacos	15(3)
Trastornos miocárdicos (Miocarditis/Miocarditis inmunomediada, 6)	8(2)
Trastornos vasculares	13(3)
Trastornos vasculares hipertensivos (Hipertensión)	4(1)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	11(2)
Neoplasias misceláneas (no especificadas) (Neoplasia/Neoplasia metastásica/Progresión de neoplasia)	4(1)
Trastornos del sistema inmunológico	11(2)
Enfermedades alérgicas (Reacción anafiláctica/Hipersensibilidad relacionada con la infusión, 4; Shock anafiláctico, 3)	7(1)
Trastornos inmunes NCOC	4(1)
Trastornos oculares	8(2)
Infecciones, irritaciones e inflamaciones oculares	3(1)
Trastornos psiquiátricos	3(1)
Total general	485(100)

Las patologías más notificadas han sido las pertenecientes a los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, y a trastornos gastrointestinales.

En la tabla anterior, al distribuirse las RAM por el órgano o sistema afectados, los trastornos inmunológicos quedan diluidos. Dado el interés de este tipo de reacciones, se lleva a cabo un análisis por RAM de tipo inmunológico, independientemente del órgano o sistema afectado (**Tabla 4**).

Tabla 4. Frecuencia de casos que incluían alguna reacción inmunológica

REACCIÓN	Nº DE RAM NOTIFICADAS (%)
Trastornos del sistema inmunológico	52(20,8)
Enfermedades alérgicas	20(8)
Reacción de hipersensibilidad relacionada con la infusión (Hipersensibilidad, 2; Síndrome de Stevens-Johnson, 2; Edema de cara, 1)	15(6)
Trastornos del tracto respiratorio bajo	14(6)
Neumonitis (Enfermedad pulmonar inmunomediada, 2; Neumonitis por aspiración, 1)	11(4)
Trastornos inmunes NCOC	12(5)
Psoriasis/Psoriasis pustular	4(2)
Miocarditis inmunomediada (Neuritis óptica, 1; Hipotiroidismo inmunomediado, 1; Sarcoidosis, 1; Síndrome de liberación de citoquina, 1; Trombocitopenia inmune, 1)	3(1)
Trastornos autoinmunes	6(2)
(Hepatitis autoinmunitaria, 2; Miastenia grave/Sdme miasténico, 2; Miositis autoinmune, 1; Diabetes mellitus tipo 1, 1)	

Los trastornos del sistema inmunológico más frecuentes han sido la hipersensibilidad relacionada con la infusión, notificada en 15 ocasiones (6%), y la neumonitis en 11 (4%).

- **Identificación de señales**

Se identifican algunas RAM, notificadas en al menos 3 casos, y no descritas en la ficha técnica de Tecentriq. Se trata de 6 trastornos de la pigmentación de la piel, 6 ascitis y 3 cetoacidosis diabéticas. Además de 15 trastornos de la coagulación: 9 hemorragias intestinales, 3 embolias pulmonares y 3 epistaxis.

9) DISCUSIÓN

Las notificaciones de sospecha de reacciones adversas a atezolizumab notificadas al SEFV-H han experimentado un crecimiento muy llamativo en los últimos años. Tras un periodo relativamente estable, salvo un ligero descenso entre 2020 y 2022, posiblemente asociado a la pandemia, a partir de 2023 el incremento es impresionante,

multiplicando por 3 el número de notificaciones recibidas en 2022. No se han encontrado razones para este aumento. Al ser un fármaco nuevo, puede ser que su uso haya ido aumentando y, con más usuarios, más posibilidades de que aparezcan efectos adversos que notificar. Es lógico pensar que el atezolizumab sea cada vez más utilizado ya que existen numerosos estudios acerca de los buenos resultados que se están obteniendo con este. (12,13) Por otra parte, la preocupación por los riesgos que presentan esta nueva generación de antitumorales puede motivar a los notificadores a comunicar los casos.

Al ser el atezolizumab un fármaco de uso hospitalario (se administra por vía intravenosa de forma supervisada), encaja con que un 71% de las notificaciones hayan sido realizadas por médicos y que un 30% sean de procedencia intrahospitalaria. No obstante, del 69% de los casos se desconoce el lugar de la notificación.

La mayoría de los pacientes afectados han sido varones de entre los 59 y 73 años (percentiles 25 y 75). Este es un resultado esperado si tenemos en cuenta que un 60% de las indicaciones fueron por cáncer de pulmón y de hígado, cuya epidemiología coincide con los datos obtenidos, se da más en varones de edad media avanzada. (14) También podemos poner en común con estas indicaciones los antecedentes clínicos más repetidos en los casos reportados, ya que el consumo de tabaco y alcohol son factores predisponentes muy importantes de los cánceres mencionados. (15,16) Otras indicaciones con menos casos notificados han sido el cáncer urotelial, que es menos frecuente que el resto de las neoplasias mencionadas, y el cáncer de mama que, aunque es también uno de los cánceres con más prevalencia, tiene un abanico terapéutico más amplio y, por tanto, no restringido a atezolizumab. Los pacientes oncológicos a menudo requieren mucha medicación, lo que se ve reflejado por la cantidad de fármacos registrados en los casos analizados, se ha obtenido una mediana de 12 fármacos por caso (RIQ = 5-22). Que cada paciente consuma tantos medicamentos dificulta atribuir la sospecha de reacción adversa a uno sólo de ellos.

La mayoría de las RAM notificadas han sido descritas como graves. Los fármacos antitumorales son fármacos con toxicidad elevada. A pesar de que los nuevos inhibidores de los puntos de control inmunitario tienen un perfil tóxico diferente a la quimioterapia clásica, no están exentos de riesgos, también graves. Por otra parte, se debe tener en cuenta que los pacientes oncológicos pueden ser más susceptibles a la toxicidad medicamentosa, dada la carga de morbilidad asociada y a la polimedicación. Un dato relevante es que 22 pacientes tuvieron un desenlace mortal, en 7 de esos pacientes se notificó una progresión de la propia enfermedad de base, quizás por una falta de eficacia del medicamento.

Las medidas tomadas tras la reacción adversa medicamentosa no han sido recogidas en su mayoría (72%), lo cual, dificulta la evaluación de estas reacciones en su totalidad. Es muy importante en este tipo de casos (por los desenlaces que suelen tener las patologías que presentan) conocer con qué frecuencia se debe suspender el tratamiento debido a RAM (11%), ya que puede que fomente la realización de estudios que acaben por mejorar la adherencia y resultados que se obtengan con este tipo de fármacos.

El atezolizumab se utiliza con frecuencia en combinación con otros fármacos, sobre todo bevacizumab (81) y carboplatino (40). El bevacizumab es un anticuerpo anti-VEFG, se une a este neutralizando su actividad biológica y produce una regresión de la vascularización de los tumores, inhibiendo así el crecimiento del tumor. (17) El carboplatino es un compuesto de platino que modifican la estructura del ADN e inhiben su síntesis, lo que le concede propiedades citotóxicas. (18) Ambos fármacos se consideraron sospechosos también de las RAM notificadas en las que se incluían, por lo que es difícil conocer la implicación individual de cada fármaco. Otros fármacos notificados como omeprazol, paracetamol o dexametasona son premedicación de uso habitual en la mayoría de los tratamientos farmacológicos de pacientes con cáncer.

De las 485 reacciones adversas recogidas, las más frecuentes son trastornos asténicos y progresión de la enfermedad. Seguidos de trastornos gastrointestinales, y del sistema nervioso central. En 19 casos el paciente ha experimentado astenia o fatiga, síntomas muy asociados a cualquier patología cancerosa y a la gran mayoría de fármacos que se dan en estas situaciones. De igual manera ocurre con las náuseas y vómitos.

Existe una estrecha relación entre el mecanismo de acción del atezolizumab y la aparición de patologías inflamatorias inmunomediadas, por eso le damos importancia a los RAM notificados que guardan relación con trastornos de la inmunidad. La activación del sistema inmunitario puede desencadenar respuestas inmunitarias descontroladas contra tejidos sanos del cuerpo, lo que provoca las reacciones adversas que nos hemos encontrado, conocidas como eventos inmunorrelacionados (irAEs). (19)

El trastorno autoinmune más repetido ha sido la neumonitis (ICI-P). Varios mecanismos inmunopatológicos se han descrito como potenciales causantes de la aparición de ICI-P (inmune checkpoints inhibitors – pneumonitis), como la expansión clonal de linfocitos T CD8+ (que reconocen antígenos comunes a las células tumorales y al tejido pulmonar), la producción de anticuerpos anti CD74 y el aumento de citoquinas inflamatorias. (20,21) Esta respuesta autoinmune localizada provoca la inflamación del parénquima pulmonar, que, en casos graves, puede evolucionar a insuficiencia

respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). El manejo de la ICI-P requiere en la gran mayoría de casos la suspensión temporal o incluso definitiva del tratamiento con ICI, junto con la administración de corticoides a dosis inmunosupresoras. Esta interrupción compromete la eficacia del tratamiento y tiene implicaciones clínicas que, como hemos visto, pueden llegar a ser graves. (22)

El mayor número de reacciones notificadas han sido reacciones de hipersensibilidad relacionada con la infusión del fármaco, esta situación es referida en varios artículos en los que se han expuesto casos de sensación de disnea, prurito, fiebre o escalofríos a los pocos minutos del inicio de la primera infusión intravenosa o en infusiones posteriores. (23,24) También obtuvimos casos en los que se produjeron shocks anafilácticos, de los que también hay artículos referenciando esta misma situación. (25) Este tipo de reacciones adversas son reacciones alérgicas tipo I, reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE. Hay estudios que proponen distintas hipótesis por las que este tipo de RAM se producen a menudo con el uso de ICIs, que la reacción se deba a características del anticuerpo monoclonal (como que mantengan regiones variables o murrinas que se identifiquen como no propias), que sean los excipientes y aditivos utilizados, y otra posibilidad es que, como estos medicamentos estimulan el sistema inmunitario, se produzca una inmuno-activación generalizada. (26)

En cuanto a las señales potenciales identificadas: trastornos de pigmentación, ascitis, cetoacidosis diabética y los trastornos de la coagulación (que, aunque en ficha advierten de epistaxis y hemoptisis en situación de politerapia, no se incluye un grupo de trastornos de la coagulación), serán necesarios más estudios que permitan establecer la relación causal con atezolizumab.

Limitaciones y dificultades:

Una de las limitaciones más importantes, inherente a todos los estudios en bases de datos de farmacovigilancia, es la infranotificación. La notificación espontánea de casos de sospechas de RAM, aunque obligatoria, está sujeta a muchos factores; la decisión de notificar depende del juicio individual, de la experiencia, del conocimiento acerca del fármaco, e incluso de factores externos (tiempo disponible, noticias actuales, modas, conocimiento de esta herramienta, etc.). Esto, junto a la falta de información acerca del consumo del fármaco, hace que no se puedan calcular incidencias.

Por otra parte, la notificación se basa en sospechas, por lo que no existe certeza de que el fármaco haya causado realmente la reacción adversa. Además, en ocasiones la información disponible está incompleta. Esto dificulta la evaluación de los casos.

Al tratarse de un análisis descriptivo, sin grupo de control, tampoco es posible establecer inferencias.

A pesar de lo anterior los sistemas de notificación espontánea han demostrado ser una herramienta fundamental para identificar riesgos nuevos o poco conocidos asociados a fármacos, sobre todo aquellos poco frecuentes. Además, son sistemas rápidos y especialmente útiles con medicamentos nuevos, como es el atezolizumab. Permiten generar hipótesis clínicas y guiar nuevas investigaciones. También puede servir de herramienta de apoyo a los profesionales sanitarios, fomentando una vigilancia más activa, una mejor identificación de posibles RAM y una toma de decisiones más informada en pacientes vulnerables.

Por todo lo anterior, es imprescindible reforzar la formación de los profesionales sobre farmacovigilancia, facilitar los canales de notificación y promover una mejor recogida de la información. Para, con ello, optimizar la seguridad en el uso de medicamentos en la práctica asistencial.

10) CONCLUSIONES

- En el corto período de tiempo analizado, se han notificado bastantes RAM a atezolizumab que, además, han ido en aumento.
- Las notificaciones son realizadas principalmente por médicos de hospital.
- La mayor parte de los pacientes afectados por las reacciones adversas eran hombres, con una mediana de edad de 67 años.
- Más de la mitad de los casos fueron definidos como graves, y en 22 ocasiones el desenlace fue el fallecimiento del paciente.
- Las principales indicaciones para atezolizumab fueron cáncer de pulmón e hígado.
- Los efectos adversos más frecuentemente notificados fueron los relacionados con el sistema inmunológico, las reacciones a la infusión, alteraciones gastrointestinales y patologías respiratorias, como la neumonitis.
- Se identifican algunas sospechas de reacciones adversas no recogidas en la ficha técnica del atezolizumab: trastornos en la pigmentación de la piel, la cetoacidosis diabética y la ascitis. Además de trastornos en la coagulación, que requerirían estudios para poder confirmarse.

11) **BIBLIOGRAFÍA**

1. :: CIMA :: FICHA TECNICA TECENTRIQ 1200 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 11 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html
2. Barclay J, Creswell J, León J. Cancer immunotherapy and the PD-1/PD-L1 checkpoint pathway. Arch Esp Urol. mayo de 2018;71(4):393-9.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2022 [citado 11 de diciembre de 2024]. Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con bevacizumab en el tratamiento del carcinoma hepatocelular. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-atezolizumab-tecentriq-en-combinacion-con-bevacizumab-en-el-tratamiento-del-carcinoma-hepatocelular/>
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2022 [citado 11 de diciembre de 2024]. Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-atezolizumab-tecentriq-en-monoterapia-para-el-tratamiento-de-primera-linea-de-pacientes-adultos-con-cpnm-metastasisco/>
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2021 [citado 11 de diciembre de 2024]. Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con quimioterapia en cáncer de pulmón microcítico en primera línea. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-atezolizumab-tecentriq-en-combinacion-con-quimioterapia-en-cancer-de-pulmon-microcitico-en-primera-linea/>
6. TECENTRIQ TARJETA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE [Internet]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/16/3030>
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2019 [citado 11 de diciembre de 2024]. ¿Qué es el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano? Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/que-es-el-sistema-espanol-de-farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/>
8. Tasas de supervivencia del cáncer de pulmón [Internet]. [citado 11 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pulmon/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia.html>
9. MSSO Updates | MedDRA [Internet]. [citado 30 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.meddra.org/>
10. ¿Cómo se muestran los datos? [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019 [citado 21 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-de-uso-humano/informacion/como-se-muestran-los-datos/?lang=en>
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2022 [citado 11 de diciembre de 2024]. Información sobre el acceso a los datos de FEDRA. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-sobre-el-acceso-a-los-datos-de-fedra/>

12. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 14 de mayo de 2020;382(20):1894-905.
13. Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, Hida T, Gandara DR, Cortinovis DL, et al. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. enero de 2021;16(1):140-50.
14. Oliver AL. Lung Cancer: Epidemiology and Screening. *Surg Clin North Am*. junio de 2022;102(3):335-44.
15. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet Lond Engl*. 31 de marzo de 2018;391(10127):1301-14.
16. Warren GW, Cummings KM. Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in patients with cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2013;359-64.
17. :: CIMA :: FICHA TECNICA AYBINTIO 25 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 27 de mayo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201454001/FT_1201454001.html#5
18. :: CIMA :: FICHA TECNICA CARBOPLATINO PHARMACIA 10 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. [citado 27 de mayo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62123/FT_62123.html#5
19. Lin MX, Zang D, Liu CG, Han X, Chen J. Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis: research advances in prediction and management. *Front Immunol*. 15 de febrero de 2024;15:1266850.
20. Yin J, Wu Y, Yang X, Gan L, Xue J. Checkpoint Inhibitor Pneumonitis Induced by Anti-PD-1/PD-L1 Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: Occurrence and Mechanism. *Front Immunol*. 7 de abril de 2022;13:830631.
21. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 1 de marzo de 2017;35(7):709-17.
22. Atchley WT, Alvarez C, Saxena-Beem S, Schwartz TA, Ishizawar RC, Patel KP, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis in Lung Cancer. *Chest*. agosto de 2021;160(2):731-42.
23. Lee SH, Kim HJ, Bang HJ, Park SJ, Yu JE, Jeong SW, et al. Case report: Pembrolizumab as an alternative to atezolizumab following a severe infusion reaction. *Front Oncol*. 4 de marzo de 2024;14:1273043.
24. Hata K, Nakamura K, Maeda S, Maeda M, Fujio Y, Hirobe S. Infusion-Related Reactions Subsequent to Avelumab, Durvalumab, and Atezolizumab Administration: A Retrospective Observational Study. *Clin Pract*. 23 de febrero de 2024;14(2):377-87.
25. Bian LF, Zheng C, Shi XL. Atezolizumab-induced anaphylactic shock in a patient with hepatocellular carcinoma undergoing immunotherapy: A case report. *World J Clin Cases*. 6 de junio de 2021;9(16):4110-5.
26. Labella M, Castells M. Hypersensitivity reactions and anaphylaxis to checkpoint inhibitor-monoclonal antibodies and desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. junio de 2021;126(6):623-9.

12) ANEXOS

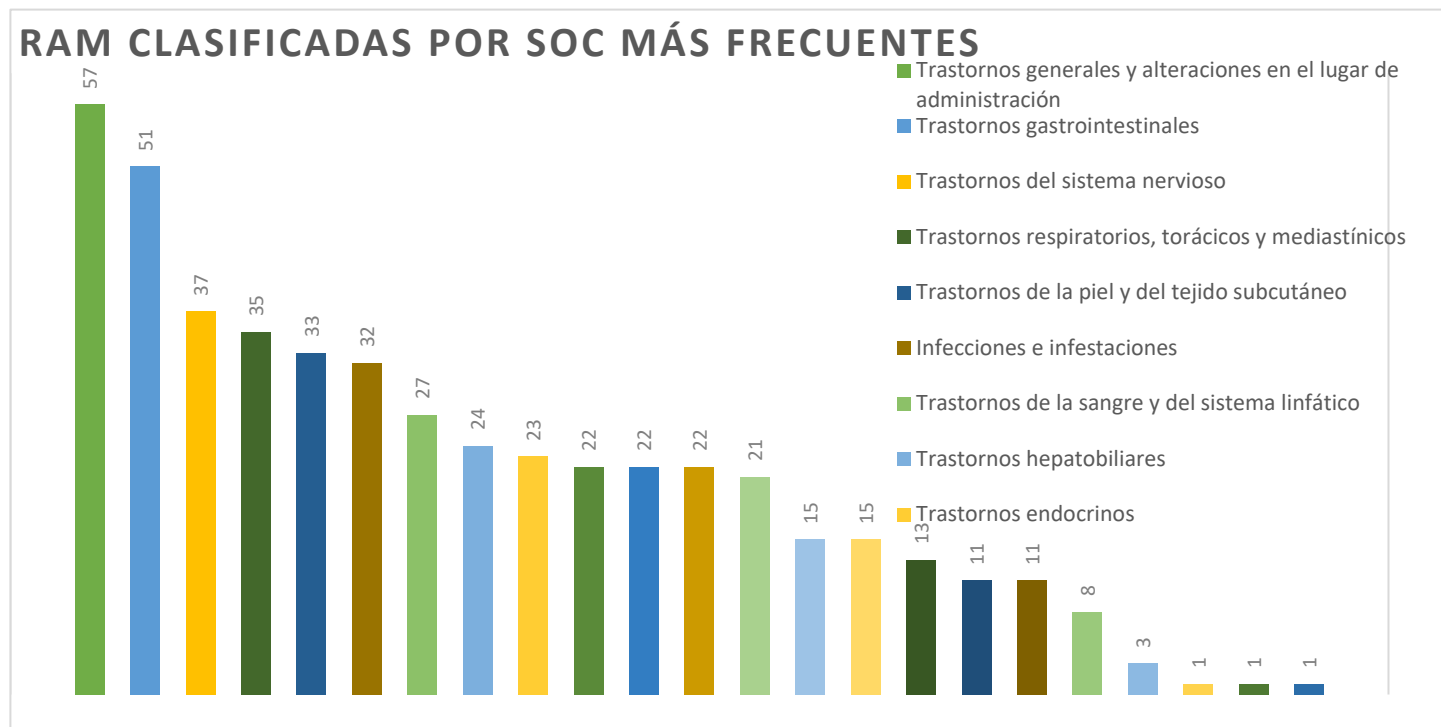


Figura 1. Número de RAM organizadas por órganos y sistemas.

Tabla 1. Potenciales señales identificadas en los casos notificados

REACCIÓN	Nº DE RAM NOTIFICADAS QUE NO FIGURAN EN FICHA TÉCNICA
Trastornos gastrointestinales	17
Hemorragias gastrointestinales (Hematemesis, 3; Hemorragia gastrointestinal/rectal, 3) (Otros, 3)	9
Enfermedades peritoneales y retroperitoneales (ascitis)	6
Embolismo y trombosis (Trombosis de la vena mesentérica, 1; Trombosis de la vena porta, 1)	2
Trastornos del sistema nervioso	1
Trastornos vasculares del sistema nervioso central (Ictus isquémico)	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	3
Trastornos vasculares pulmonares (Embolia pulmonar)	3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	6
Trastornos de la pigmentación (Vitíligo, 4; Hiperpigmentación de la piel, 2)	6
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	3
Complicaciones diabéticas (Cetoacidosis diabética)	3
Trastornos vasculares	3
Embolismo y trombosis de localización inespecífica (trombosis arterial, 1; trombosis tumoral, 1)	2
Embolismo y trombosis periféricos (Trombosis venosa profunda)	1

INTRODUCCIÓN

- Atezolizumab, comercializado como Tecentriq desde su autorización en España en octubre de 2017, es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 anti PD-L1.
- La vía PD-1/PD-L1 regula la actividad inmunitaria para prevenir respuestas autoinmunes, pero algunos tumores la utilizan para evadir el sistema inmune. Atezolizumab actúa bloqueando PD-L1 en las células cancerosas, impidiendo su unión a PD-1 en los linfocitos T, lo que permite mantener la activación inmunitaria frente al tumor.
- Está indicado en varios tipos de cáncer, incluyendo cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, carcinoma urotelial y cáncer de mama triple negativo, habiendo demostrado mejores resultados que tratamientos convencionales.
- No obstante, el uso de atezolizumab también se ha asociado a numerosas reacciones adversas medicamentosas (RAM), especialmente a las inmunorrelacionadas. Estas pueden llegar a ser graves, requerir el abandono del tratamiento y condicionar el pronóstico del paciente.
- En este contexto, resulta fundamental contar con una farmacovigilancia activa que permita no solo detectar y registrar estos eventos, sino también identificar señales (posibles riesgos no conocidos o cambios en la frecuencia o gravedad de los ya establecidos).

OBJETIVOS

Analizar los casos de sospechas de reacciones adversas a atezolizumab desde su comercialización en España. Conocer la evolución temporal de las notificaciones y su origen, las características de los pacientes implicados, las RAM más frecuentes, así como su gravedad y desenlace. Identificar, si las hubiese, posibles señales.

METODOLOGÍA

- El estudio realizado es un estudio observacional descriptivo de los casos notificados de forma espontánea en la base de datos FEDRA del sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H).
- La muestra abarca desde el momento de su comercialización en España hasta el 31 de diciembre de 2024.
- Las reacciones adversas se analizaron según la terminología MedDRA en función del SOC, (clasificación por órganos y sistemas), HLGT, HLT y PT (término preferente) notificado.
- Los datos, tanto para la descripción de los casos como para el análisis, han sido tratados con la herramienta Microsoft Excel (versión para Microsoft 365).

RESULTADOS

Evolución temporal de las notificaciones

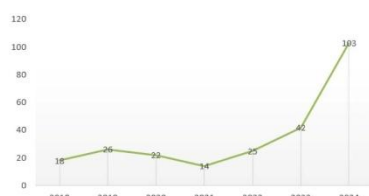


Figura 1. Número de notificaciones por año.

Procedencia de las notificaciones

Tabla 1. Perfil del notificador y lugar de notificación

Profesión	Nº de casos	Porcentaje
Médico	177	71%
Farmacéutico	45	18%
Profesional sanitario N/E	22	9%
Paciente	4	2%
Enfermero	2	1%
Procedencia	Nº de casos	Porcentaje
Desconocido	179	69%
Intrahospitalario	77	30%
Extrahospitalario	4	2%

Características generales de las notificaciones

Tabla 2. Características generales de los casos notificados

Características	Nº de casos	Porcentaje
Sexo		
Hombre	167	65%
Mujer	65	26%
Desconocido	18	7%
Edad (años)		
Mediana (Q1-Q3) = 67 (59-73)		
<30	1	0%
31-40	3	1%
41-50	15	6%
51-60	47	19%
61-70	82	33%
71-80	59	24%
>80	14	6%
Desconocido	29	12%
Gravedad de la RAM		
Grave	163	65%
No Grave	87	35%
Criterios de gravedad		
No gravedad	87	35%
Precisa ingreso hospitalario	65	26%
Enfermedad médicamente significativa	62	25%
Mortal	22	9%
Pone en peligro la vida del paciente	9	4%
Produce una discapacidad/incapacidad	2	1%
Prolonga hospitalización	3	1%
Desenlace global		
Recuperado	80	32%
En recuperación	51	20%
No recuperado	31	12%
Mortal	22	9%
Recuperado con secuelas	1	0%
Desconocido	65	26%

INDICACIONES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE ATZ

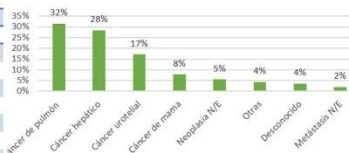


Figura 2. Indicaciones para la prescripción de atezolizumab

FÁRMACOS MÁS TOMADOS

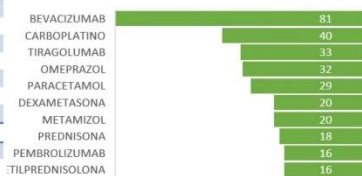


Figura 3. Fármacos más veces notificados administrados en el mismo periodo de tiempo que atezolizumab.

CAUSAS DE MUERTE

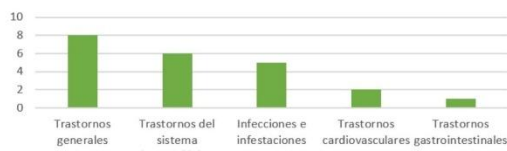


Figura 4. SOC de las reacciones adversas notificadas que resultaron en la muerte del paciente.

Reacciones adversas notificadas

RAM CLASIFICADAS POR SOC MÁS FRECUENTES

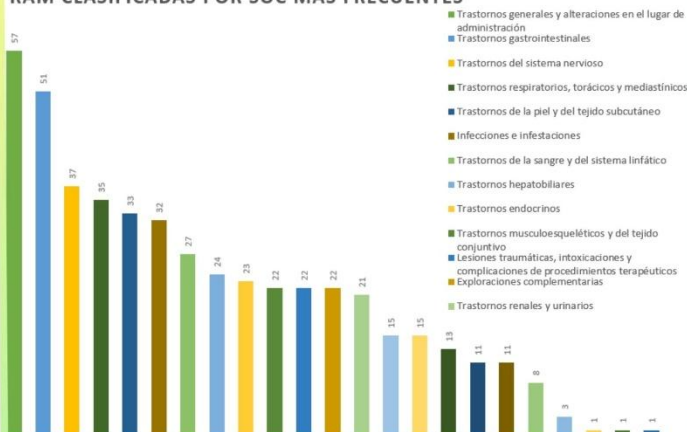


Figura 5. Número de RAM organizadas por órganos y sistemas.

Tabla 3. RAM notificadas relacionadas con el sistema inmunológico

REACCIÓN	Nº DE RAM
Trastornos del sistema inmunológico	52
Enfermedades alérgicas	20
Reacción de hipersensibilidad relacionada con la infusión (Hipersensibilidad, 2; Síndrome de Stevens-Johnson, 2; Edema de cara, 1)	15
Trastornos del tracto respiratorio bajo	14
Neumonitis (Enfermedad pulmonar inmunomediada, 2; Neumonitis por aspiración, 1)	11
Trastornos inmunes NCOC	12
Psoriasis/Psoriasis pustular	4
Miocarditis inmunomediada (Neuritis óptica, 1; Hipotiroidismo inmunomediado, 1; Sarcoidosis, 1; Síndrome de liberación de citoquina, 1; Trombocitopenia inmune, 1)	3
Trastornos autoinmunes	6
(Hepatitis autoinmunitaria, 2; Miastenia grave/Sdme miasténico, 2; Miositis autoinmune, 1; Diabetes mellitus tipo 1, 1)	

Identificación de señales

Se identifican algunas RAM, notificadas en al menos 3 casos, y no descritas en la ficha técnica de Tecentriq. Se trata de 6 trastornos de la pigmentación de la piel, 6 ascitis y 3 cetoacidosis diabéticas. Además de 15 trastornos de la coagulación. Aunque en ficha técnica advierten de epistaxis y hemoptisis en situación de politerapia, no se incluye un grupo de trastornos de la coagulación.

CONCLUSIONES

- En el corto periodo de tiempo desde que está comercializado, se han notificado bastantes RAM a atezolizumab que, además, han ido en aumento. Las notificaciones son realizadas principalmente por médicos de hospital.
- La mayoría de los pacientes eran varones (65%) con una mediana de edad de 67 años. Más de la mitad de los casos fueron definidos como graves, y en 22 ocasiones el desenlace fue el fallecimiento del paciente. Las principales indicaciones para atezolizumab fueron cáncer de pulmón e hígado.
- Los efectos adversos más frecuentemente notificados fueron los relacionados con el sistema inmunológico, las reacciones a la infusión, alteraciones gastrointestinales y patologías respiratorias, como la neumonitis.
- Se identifican algunas sospechas de reacciones adversas no recogidas en la ficha técnica del atezolizumab: trastornos en la pigmentación de la piel, la cetoacidosis diabética y la ascitis. Además de trastornos en la coagulación, que requerirían estudios para poder confirmarse.

BIBLIOGRAFÍA

