

# SIMPOSIO CONGRESO ARGENTINO DE ENFERMERIA HEMATOLÓGICA

---

Seguridad del paciente durante la  
infusión de Ac Monoclonales

1 de Noviembre 2019

Augusto Miroli

# Objetivos

- Farmacovigilancia: aspectos básicos.
- Ac anti-CD20 en Sd linfoproliferativos.
- Reacciones adversas: prevención y manejo.

# Objetivos

- Farmacovigilancia: aspectos básicos.
- Ac anti-CD20 en Sd linfoproliferativos.
- Reacciones adversas: prevención y manejo.

# Farmacovigilancia: definición y objetivos

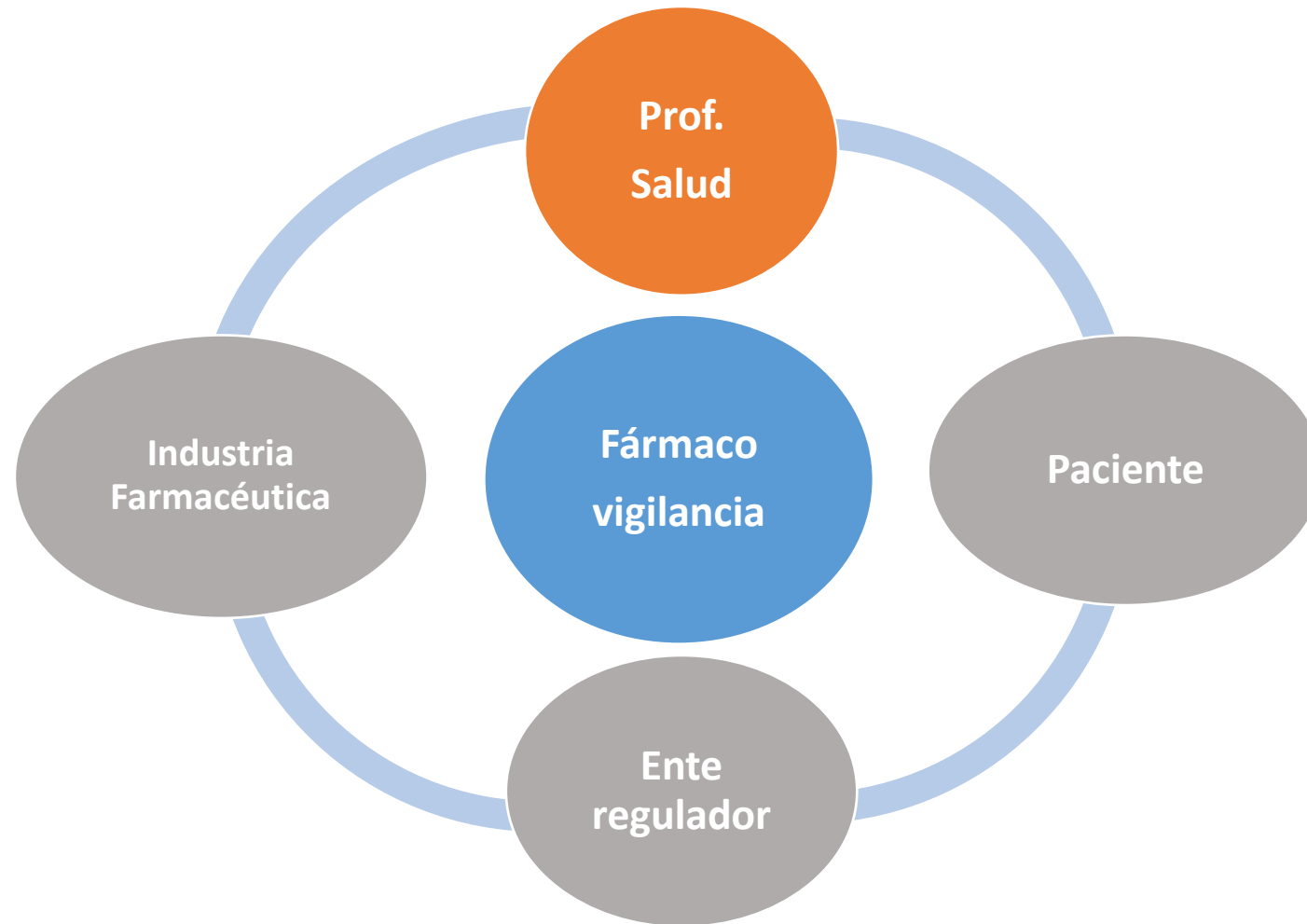
**-Definición:** ciencia y actividad relacionada con la detección, evaluación y prevención de problemas relacionados con fármacos.

**-Objetivos:** Identificar  
Cuantificar  
Evaluar  
Prevenir

Riesgo derivado del uso de fármacos



# Farmacovigilancia: actores



# Farmacovigilancia: Importancia y necesidad

**THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES**

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1.5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales. W. G. McBRIDE.

ADR

Risk group

Increased frequency


Confluence of data

## Drug Detective


● Her skepticism and insistence on having "all the facts" before certifying the safety of a sleep-inducing drug averted an appalling American tragedy — the birth of many malformed infants.

She resisted persistent petitions of commercial interests who presented data supporting claims the inexpensive drug was harmless. The facts finally vindicated Dr. Kelsey, as evidence piled up to show the drug — thalidomide — when taken by pregnant women, could cause deformed births.


Her action won her the President's Award for Distinguished Federal Civilian Service.



FRANCES O. KELSEY, M.D.  
Food and Drug Administration



**The Federal Civil Service**



Four Score Years of Service to America  
1000-1000

ence of chloroform and ether. With courtesy Brit

# Farmacovigilancia: Importancia y necesidad

## Vida de un fármaco



Muestra pequeña en ensayos

Contexto real

Poblaciones especiales

# Farmacovigilancia: Causalidad



Naranjo CA. et al, *Clin Pharmacol Ther.* 1981.

Pitts P. et al, *Lancet Oncol* 2016.

Behera SK et al, *Int J Clin Pharm.* 2017.

# Farmacovigilancia: Reporte

Elementos para reporte de eventos	
1) Datos del paciente	Edad y sexo
2) Datos propios	Reportador y fuente de datos
3) Producto	Nombre
	Dosis
	Ruta de administración
	Fecha de administración
4) Descripción del evento	Cronología
	Signos y Síntomas
	Medidas de sostén
	Evolución

# Farmacovigilancia: Reporte

“Este reporte es respecto a un paciente (de edad y sexo) , en el que fue administrado (medicamento sospechoso).

Como antecedente presenta ..... y toma como medicación concomitante.....

En fecha ....., el paciente inició el (medicamento sospechoso) a la dosis.... por (indicación).

(Tiempo) después de iniciar el medicamento sospechoso el paciente experimentó (el evento adverso), el que fue de (grado = severidad).

Descripción detallada de signos y síntomas resultados de laboratorio y medidas de sostén. El medicamento fue suspendido y el evento evolucionó (con o sin resolución)”.

# Farmacovigilancia: Reporte

"Las notificaciones son voluntarias, espontáneas y confidenciales"



## SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA COMUNICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS

País: Argentina		Provincia:	Exámenes complementarios relevantes (con fecha y resultado):
<b>TIPO DE REPORTE</b> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento <input type="checkbox"/>			
<b>DATOS DEL PACIENTE:</b> Apellido..... Nombre..... Peso.....Edad.....Sexo.....			Enfermedad de base y condiciones médicas relevantes (alergia, semana de embarazo, alcohol, drogas, disfunción hepática o renal, tabaquismo, etc.):
DESCRIPCIÓN DEL EVENTO ADVERSO (incluyendo su duración)			Medicación concomitante (incluyendo terapias alternativas):
			Resultado Requirió tratamiento <input type="checkbox"/> Riesgo de vida <input type="checkbox"/> Recuperado ad integrum <input type="checkbox"/> Malformación <input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> No recuperado aún <input type="checkbox"/> Muerte; fecha: <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Requirió o prolongó la hospitalización <input type="checkbox"/>

MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS							
Nombre Genérico	Nombre Comercial	Dosis, frecuencia y vía de admin.	Comienzo Día/Mes/Año	Final Día/Mes/Año	Indicación de uso	Fecha de vencim.	N°Lote/serie
¿La suspensión o reducción de la dosis del medicamento sospechado causó la disminución o desaparición del evento adverso? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe <input type="checkbox"/>					<b>DATOS DEL COMUNICADOR</b> Apellido y Nombre..... Lugar de trabajo..... Dirección..... Profesión..... Teléfono/Fax..... E-mail.....		
¿La reexposición al medicamento sospechoso generó el mismo o similar evento adverso? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe <input type="checkbox"/>							
Fecha de comienzo del evento: / / (Día/Mes/Año)				Fecha de este reporte: / / (Día/Mes/Año)			
PARA USO DEL DEPTO. DE FARMACOVIGILANCIA					Notificación N°:		
Imputabilidad					Código ATC:		
Intensidad					Código R. Adv:		
Av. de Mayo 869, piso 11. CP 1084. CABA. Tel: (011) 4340-0800. Int 1166. Fax: (011): 4340-0866 <a href="mailto:snfvg@anmat.gov.ar">snfvg@anmat.gov.ar</a> <a href="http://www.anmat.gov.ar">www.anmat.gov.ar</a>							

Formulario 1. Versión 1

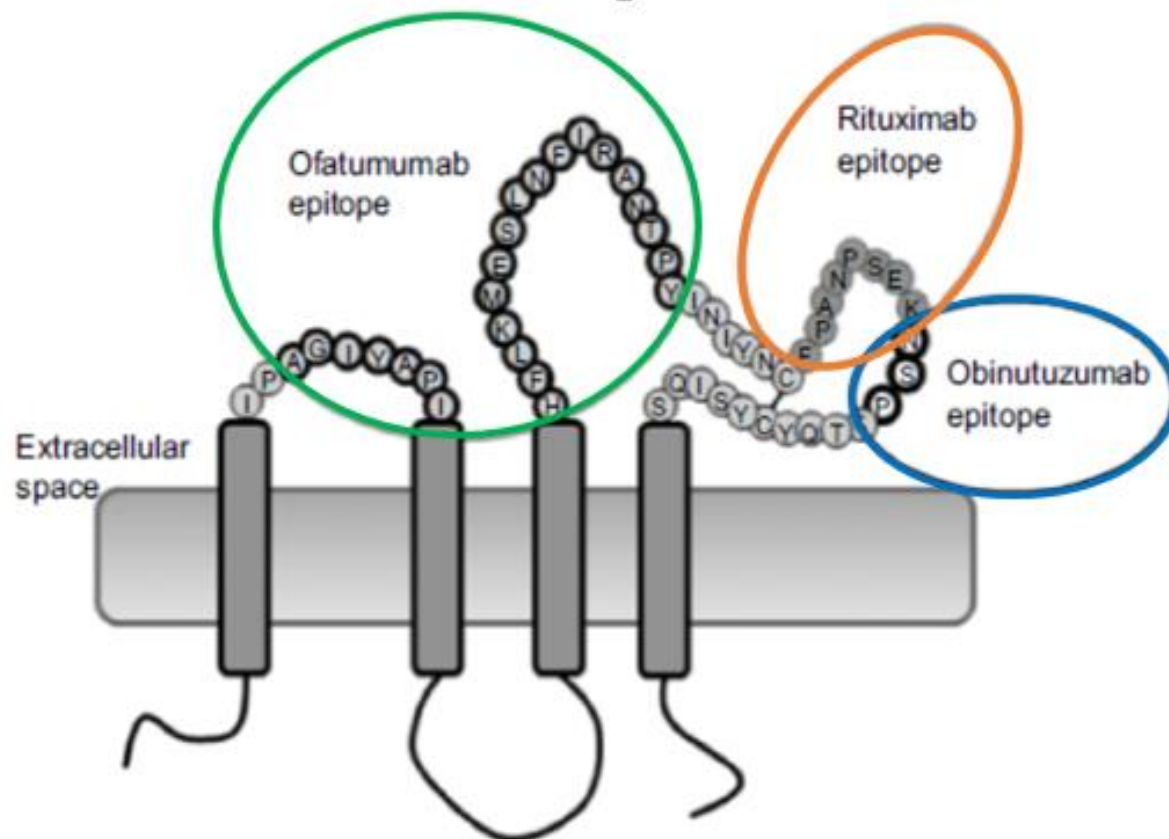
<https://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos>

# Objetivos

- Farmacovigilancia: aspectos básicos.
- **Ac anti-CD20 en Sd linfoproliferativos.**
- Reacciones adversas: prevención y manejo.

# Anticuerpos monoclonales anti-CD20

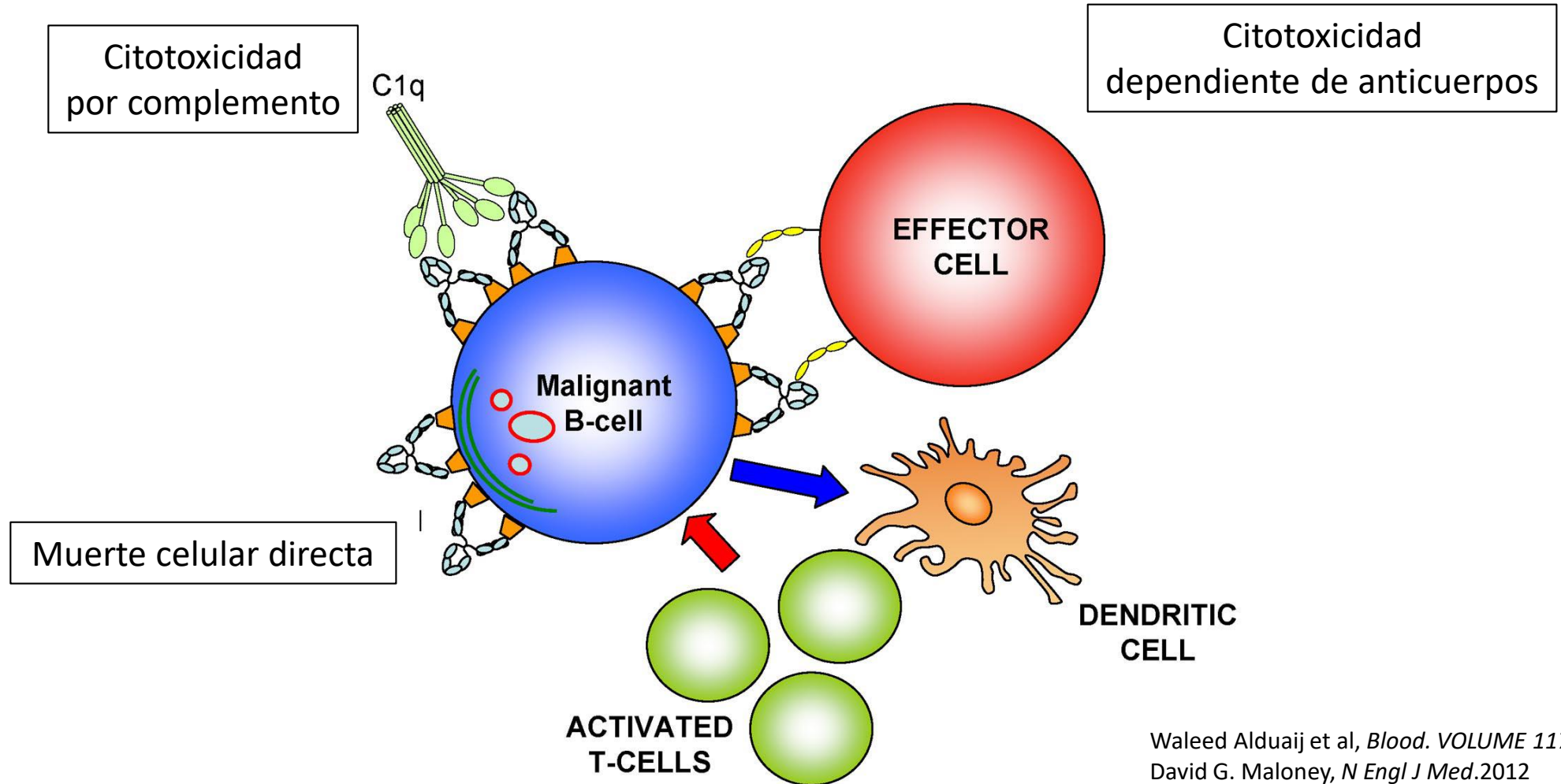
## CD 20



- Específico de Linfocitos B.
- Presencia durante gran parte de la ontogenia linfoide.
- No hay CD20 soluble circulante.
- Presente en 95% de neoplasias B.

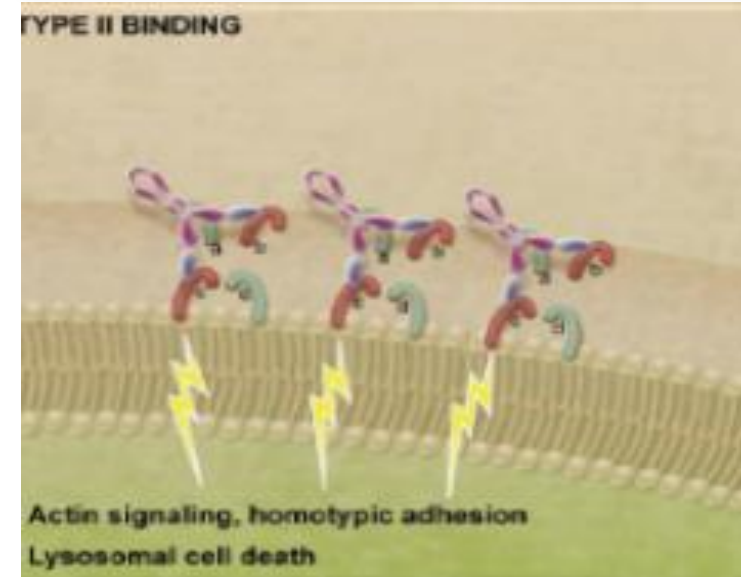
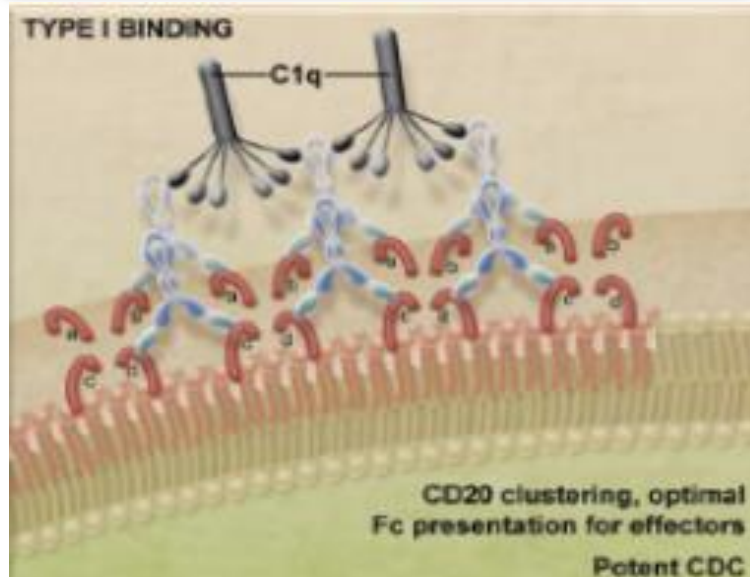
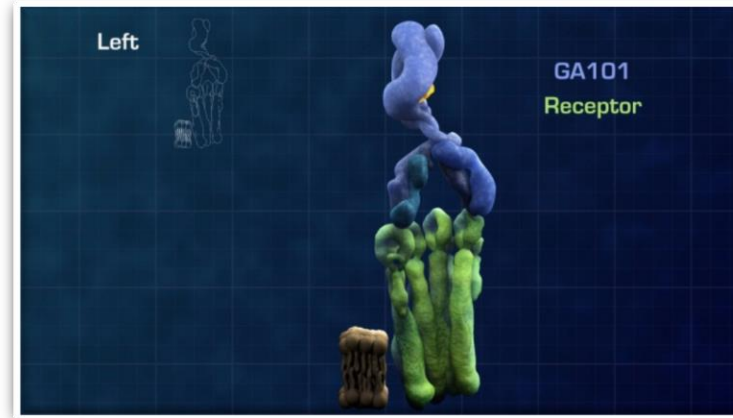
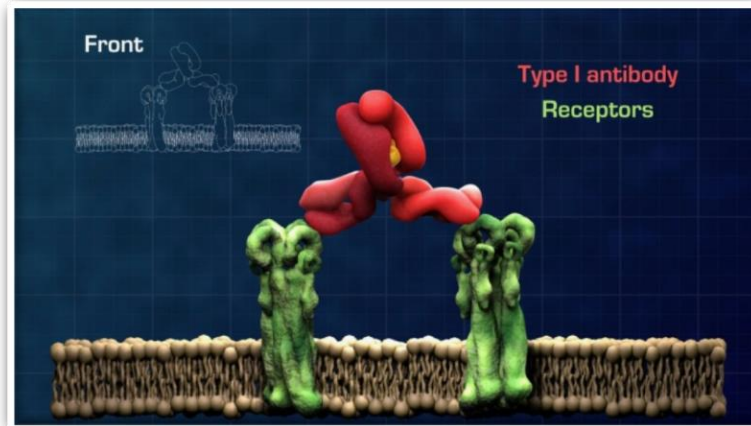
# Anticuerpos monoclonales anti-CD20

## Mecanismos de acción

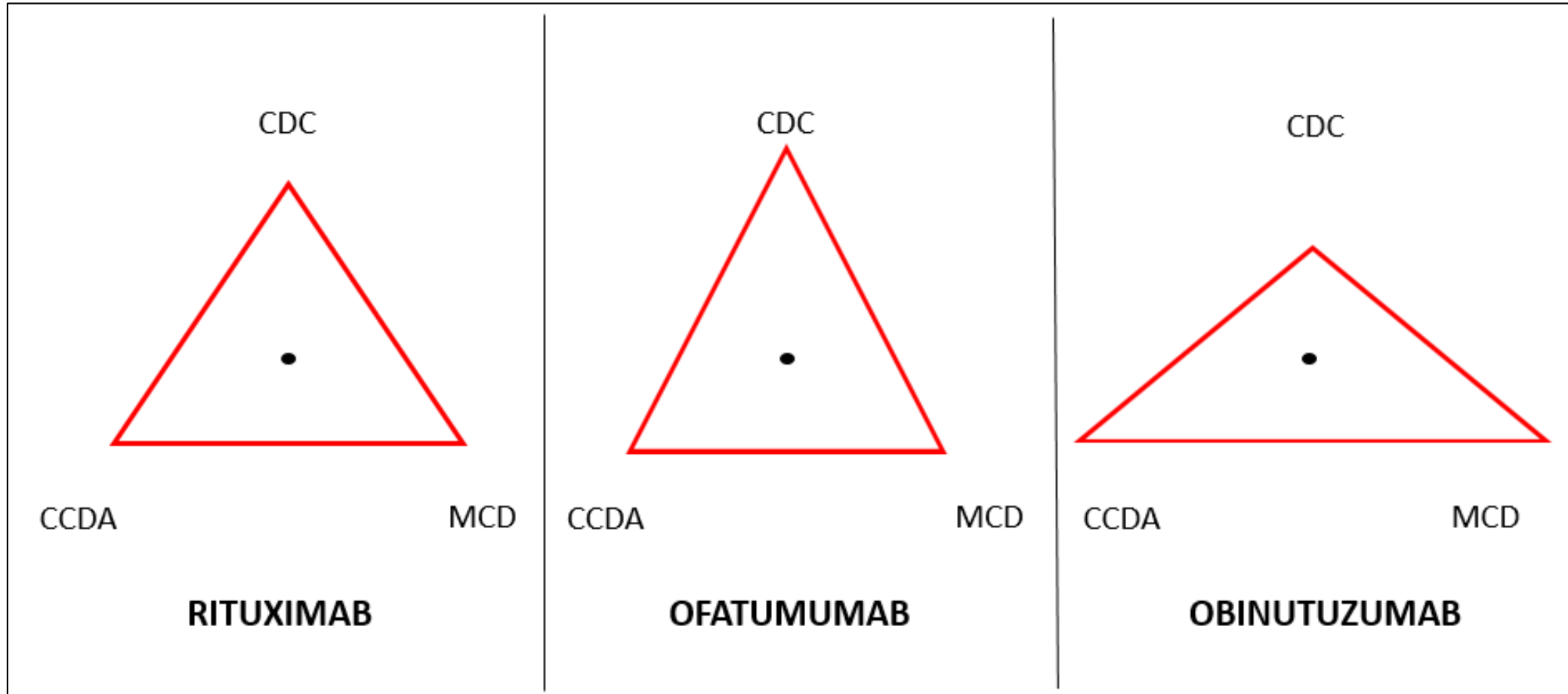


# Anticuerpos monoclonales anti-CD20

## Tipos de Ac anti-CD20



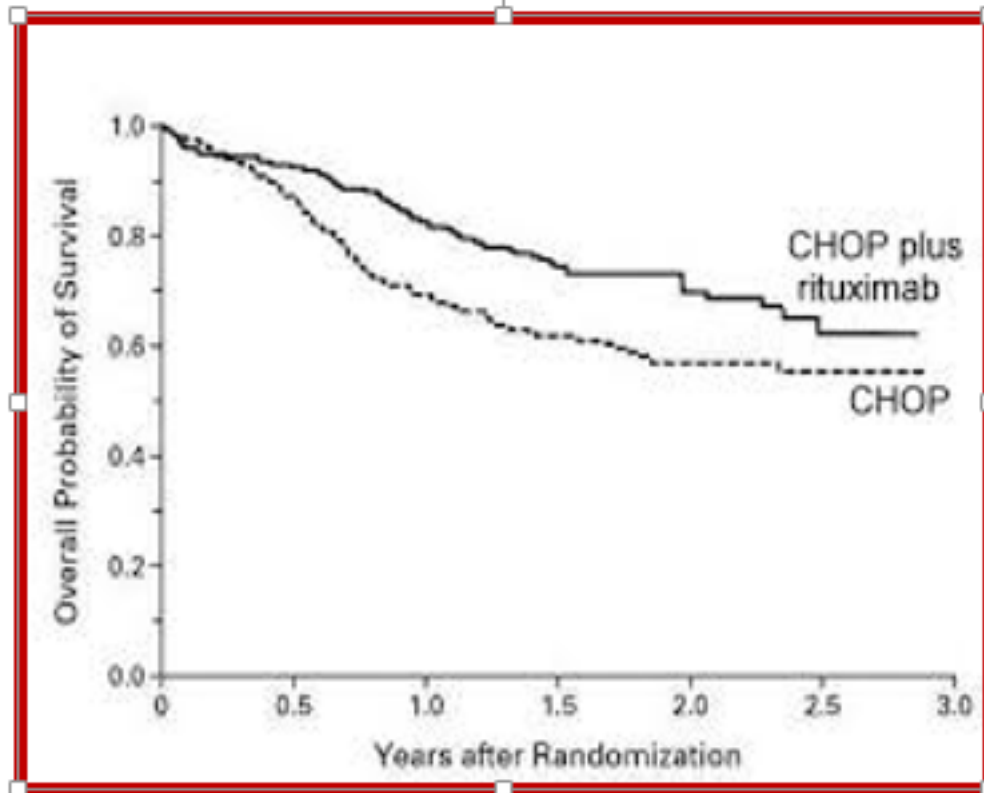
# Anticuerpos monoclonales anti-CD20



# Anticuerpos monoclonales anti-CD20

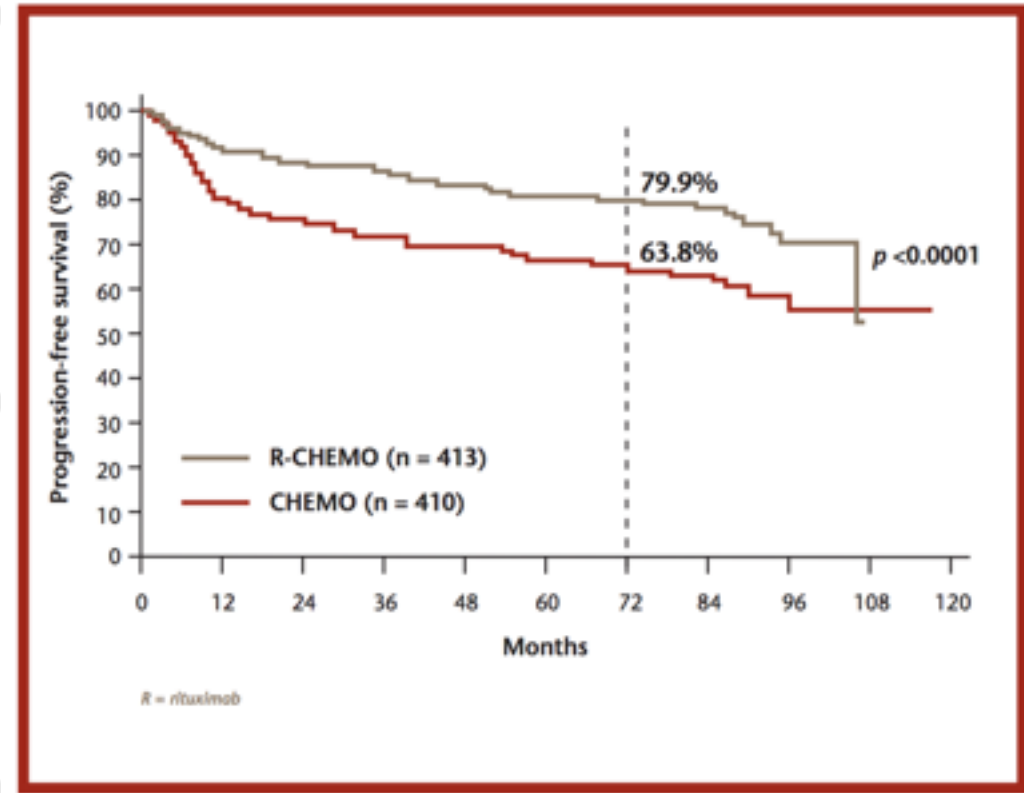
## Rituximab en Linfoma no Hodgkin

### Ensayo grupo GELA



Coiffier B, N Engl J Med. 2002;346(4):235-42.

### Ensayo MInT

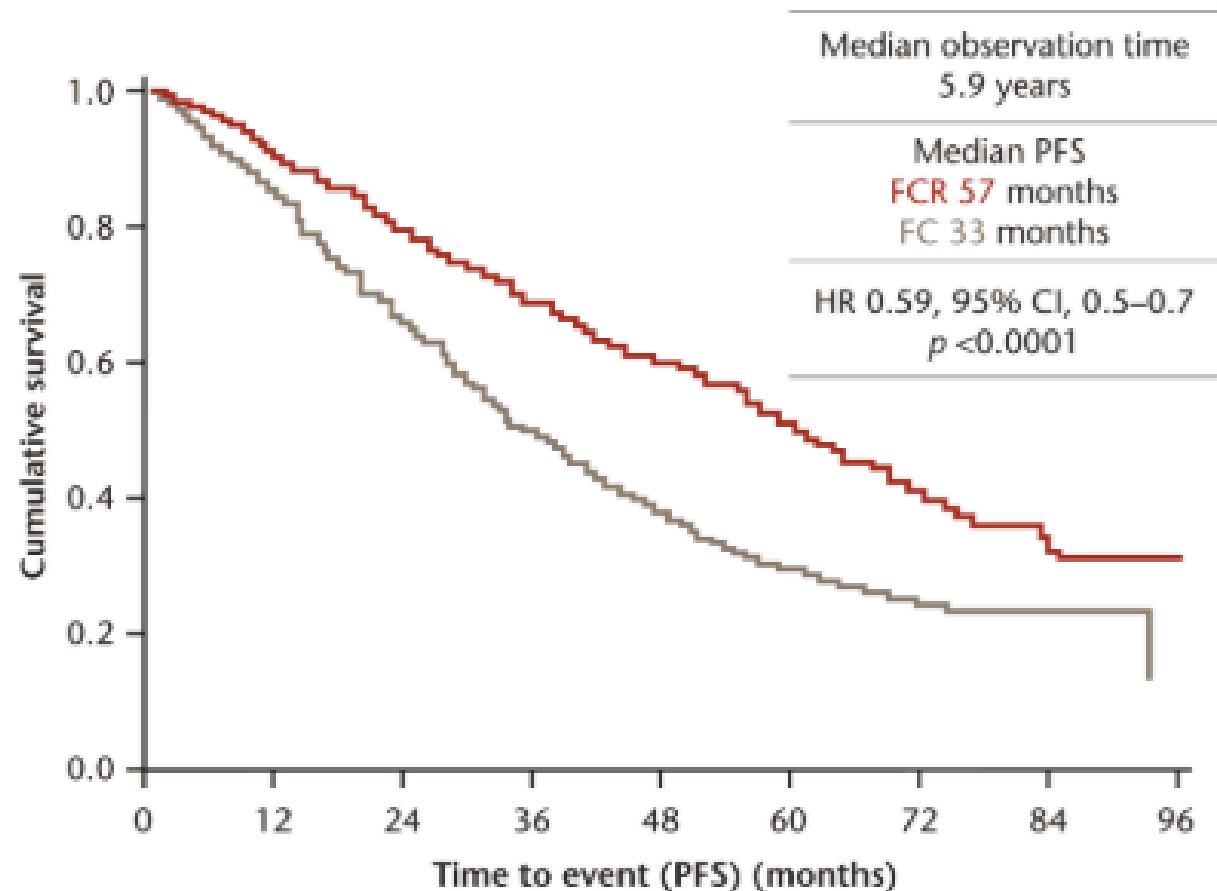


Pfreundschuh M, Lancet Oncol. 2006;7(5):379-91.

# Anticuerpos monoclonales anti-CD20

Estudio CLL 8: Rituximab Fludarabina Ciclofosfamida vs Fludarabina Ciclofosfamida

## 1: Progression-free survival



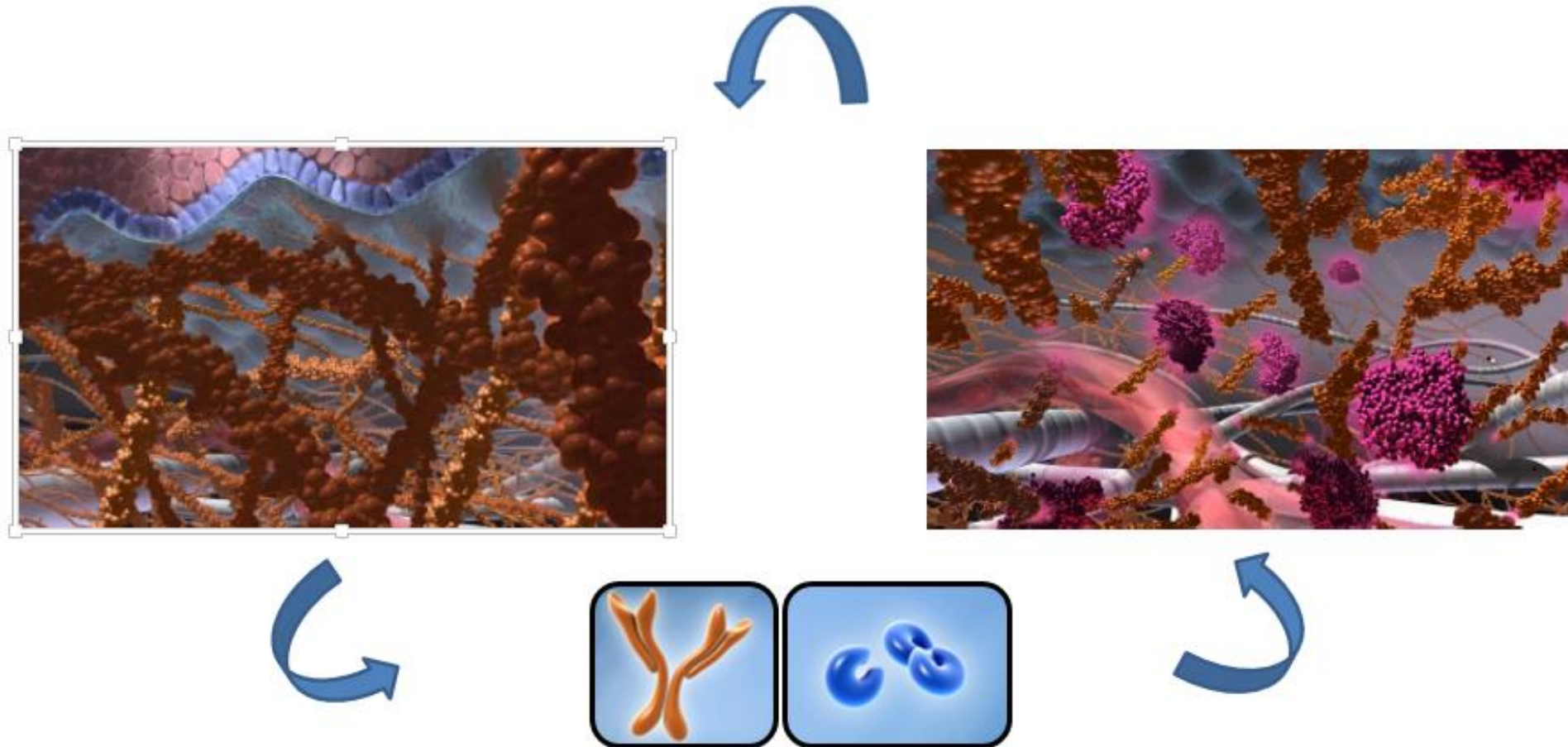
# Anticuerpos monoclonales anti-CD20

## Rituximab Subcutáneo

- **Concentración de la formulación de rituximab**  
(hasta 12 veces: 120mg/ml: 11,7ml)
- **Coadministración con hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20)**
  - rHuPH20 permite la asociación de volúmenes mayores
  - Los cambios de tejido son transitorios y reversibles

# Anticuerpos monoclonales anti-CD20

## Rituximab Subcutáneo



# Anticuerpos monoclonales anti-CD20

## Rituximab Subcutáneo

NHL	Fase de tratamiento		
	Induccion en combinacion con quimio	Mantenimiento	
FL	✓	✓	SABRINA
DLBCL	✓		MabEase
LCC	✓		Sawyer

Dosis para LNH 1400 mg y para LLC 1600 mg  
Listo para usar.

# Anticuerpos monoclonales anti-CD20

## Rituximab Subcutáneo: toxicidad estudio Sabrina

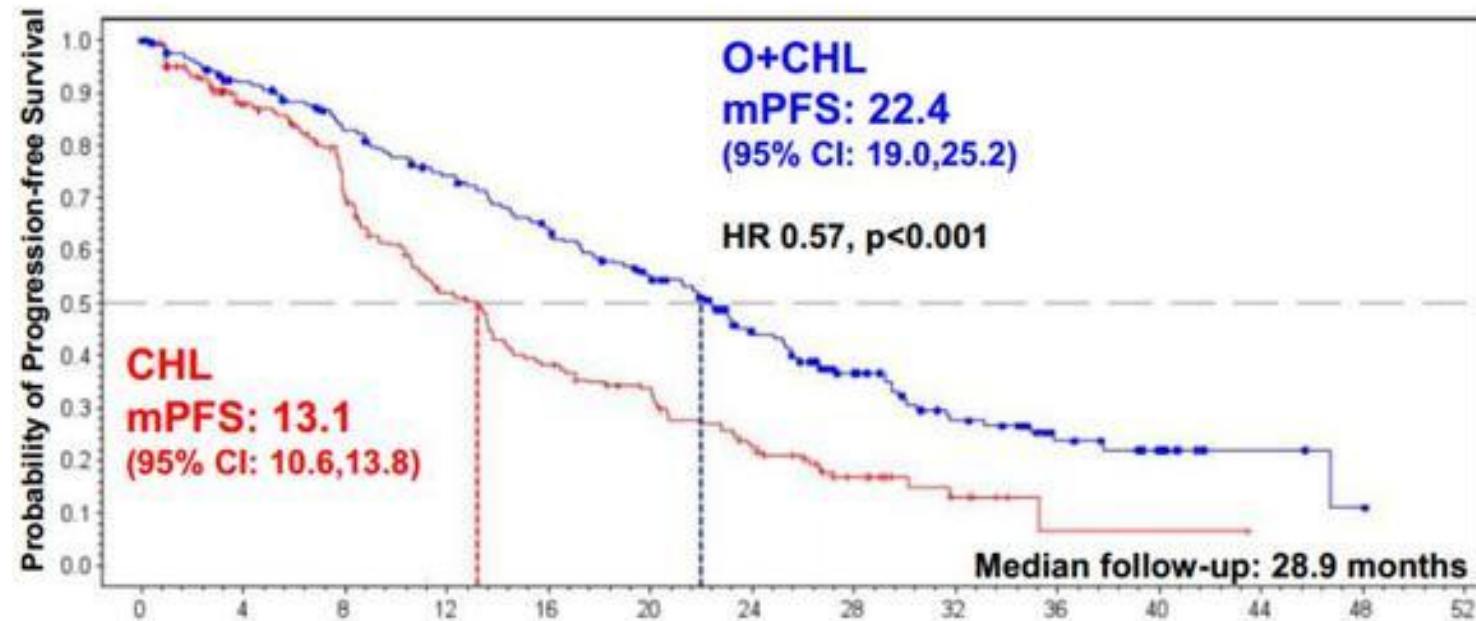
Patients, n (%)	Rituximab IV n=210	Rituximab SC n=197
Algún EA	194 (92)	184 (93)
EA ≥ Grado 3	99 (47)	96 (49)
EA Serios	55 (26)	57 (29)
RRA	70 (33)	93 (47)
Neutropenia	13 (6)	14 (7)
Neutropenia Grado 3-4	12(6)	13 (7)

# Anticuerpos monoclonales anti-CD20

Estudio Complement 1: Ofatumumab Clorambucilo vs Clorambucilo en LLC

## Progression-free Survival

as assessed by an Independent Review Committee  
(median [months])



# Anticuerpos monoclonales anti-CD20

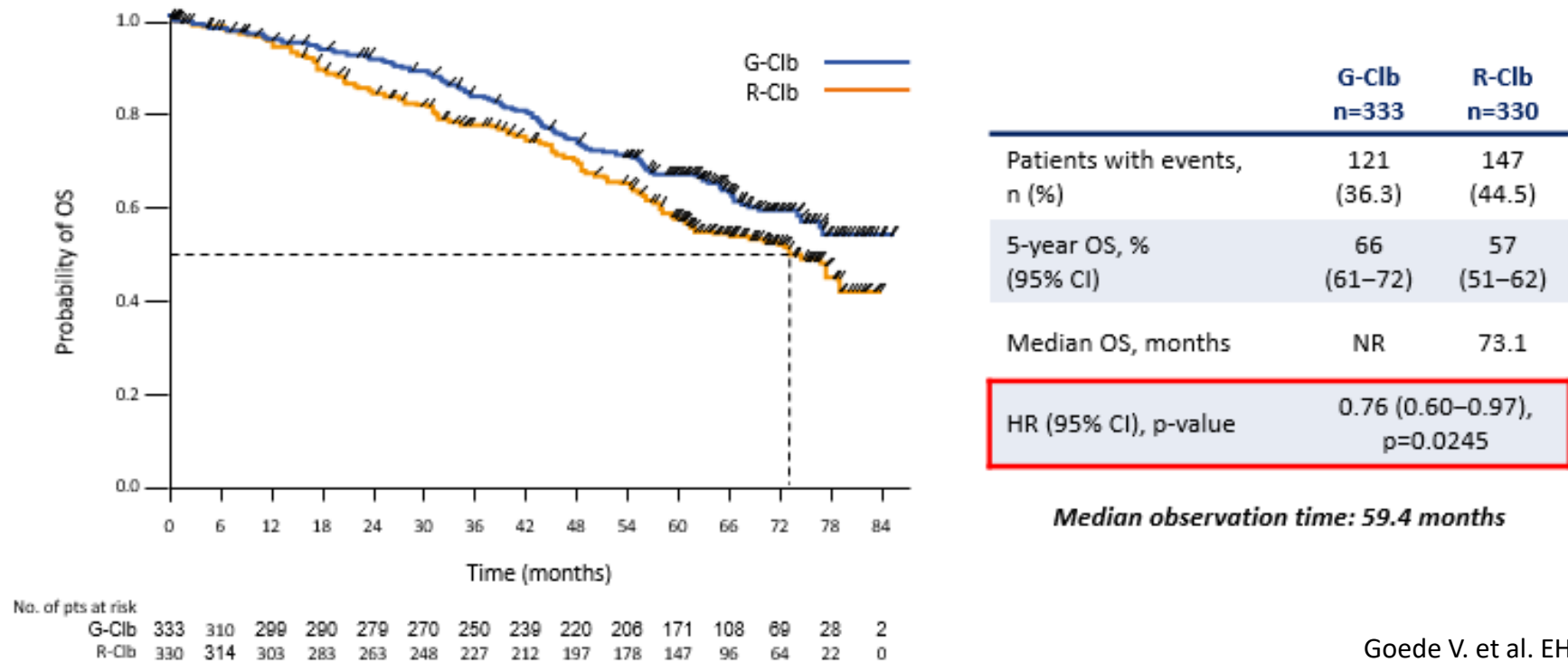
## Estudio Complement 1: Toxicidad

Grade $\geq 3$ AEs <sup>1,2</sup>	CHL (N=227), n (%)	O + CHL (N=217), n (%)
<b>Any Grade <math>\geq 3</math> AE</b>	<b>98 (43)</b>	<b>109 (50)</b>
Neutropenia	32 (14)	56 (26)
Thrombocytopenia	22 (10)	10 (5)
Anaemia	12 (5)	10 (5)
<b>Any IRR</b>		<b>146 (67)</b>
Reaction related to study treatment		138 (64)
Reaction leading to permanent discontinuation		7 (3)
Reaction leading to dose reduction		1 (<1)
Reaction leading to dose interruption/delay		119 (55)
Grade $\geq 3$ reaction		22 (10)



# Anticuerpos monoclonales anti-CD20

## Estudio CLL-11: SG G-Clb vs R-Clb



# Anticuerpos monoclonales anti-CD20

## Estudio CLL 11: Toxicidad

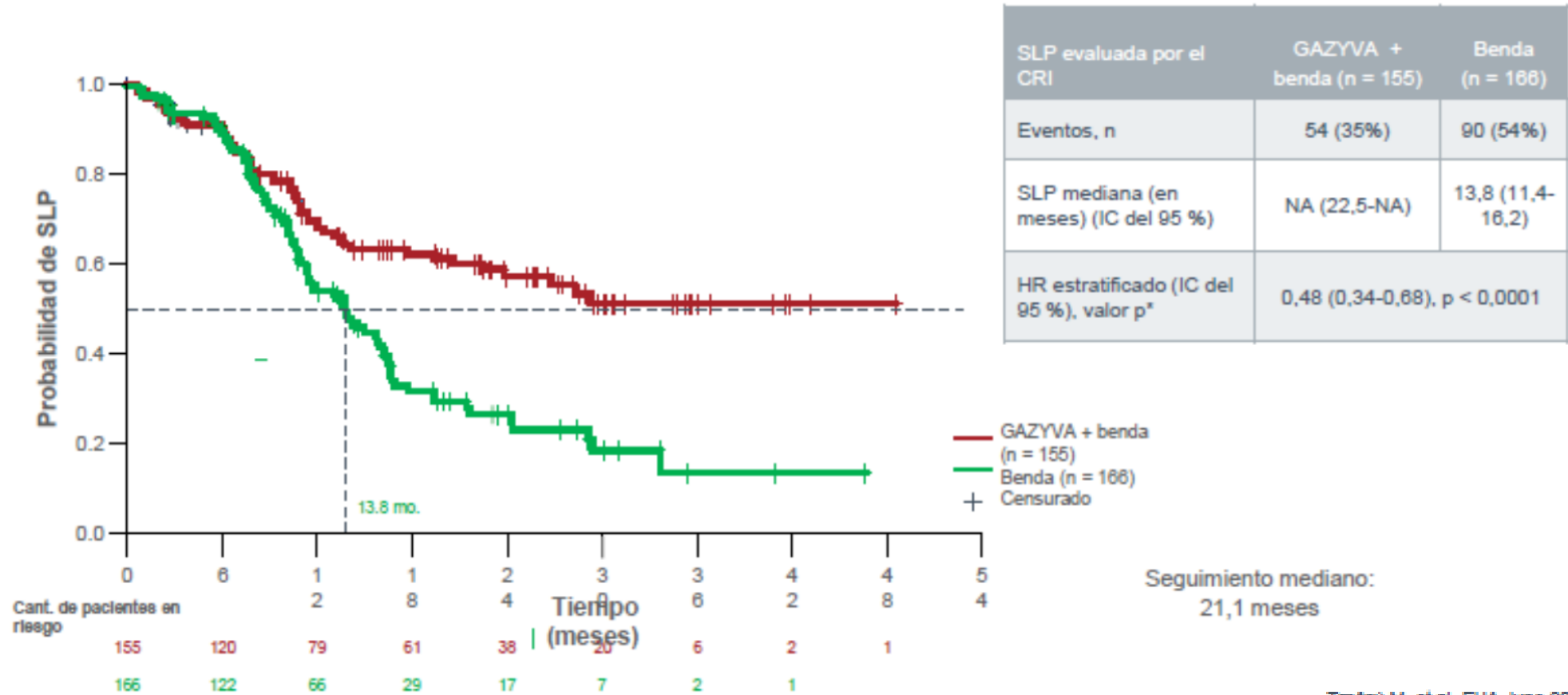
**Table 2. Adverse Events of Grade 3 or Higher, Safety Population.\***

Event	Obinutuzumab–Chlorambucil vs. Chlorambucil Alone		Rituximab–Chlorambucil vs. Chlorambucil Alone		Obinutuzumab–Chlorambucil vs. Rituximab–Chlorambucil	
	Obinutuzumab–Chlorambucil (N=241)	Chlorambucil Alone (N=116)	Rituximab–Chlorambucil (N=225)	Chlorambucil Alone (N=116)	Obinutuzumab–Chlorambucil (N=336)	Rituximab–Chlorambucil (N=321)
	<i>number of patients (percent)</i>					
Any event	175 (73)	58 (50)	125 (56)	58 (50)	235 (70)	177 (55)
Infusion-related reactions	51 (21)	—	9 (4)	—	67 (20)	12 (4)
Neutropenia	84 (35)	18 (16)	60 (27)	18 (16)	111 (33)	91 (28)
Anemia	11 (5)	5 (4)	10 (4)	5 (4)	14 (4)	12 (4)
Thrombocytopenia	27 (11)	5 (4)	8 (4)	5 (4)	35 (10)	10 (3)
Leukopenia	13 (5)	0	3 (1)	0	15 (4)	3 (1)
Infections	27 (11)	16 (14)	30 (13)	16 (14)	40 (12)	44 (14)
Pneumonia	8 (3)	4 (3)	11 (5)	4 (3)	13 (4)	17 (5)
Febrile neutropenia	4 (2)	5 (4)	4 (2)	5 (4)	8 (2)	4 (1)

# Anticuerpos monoclonales anti-CD20

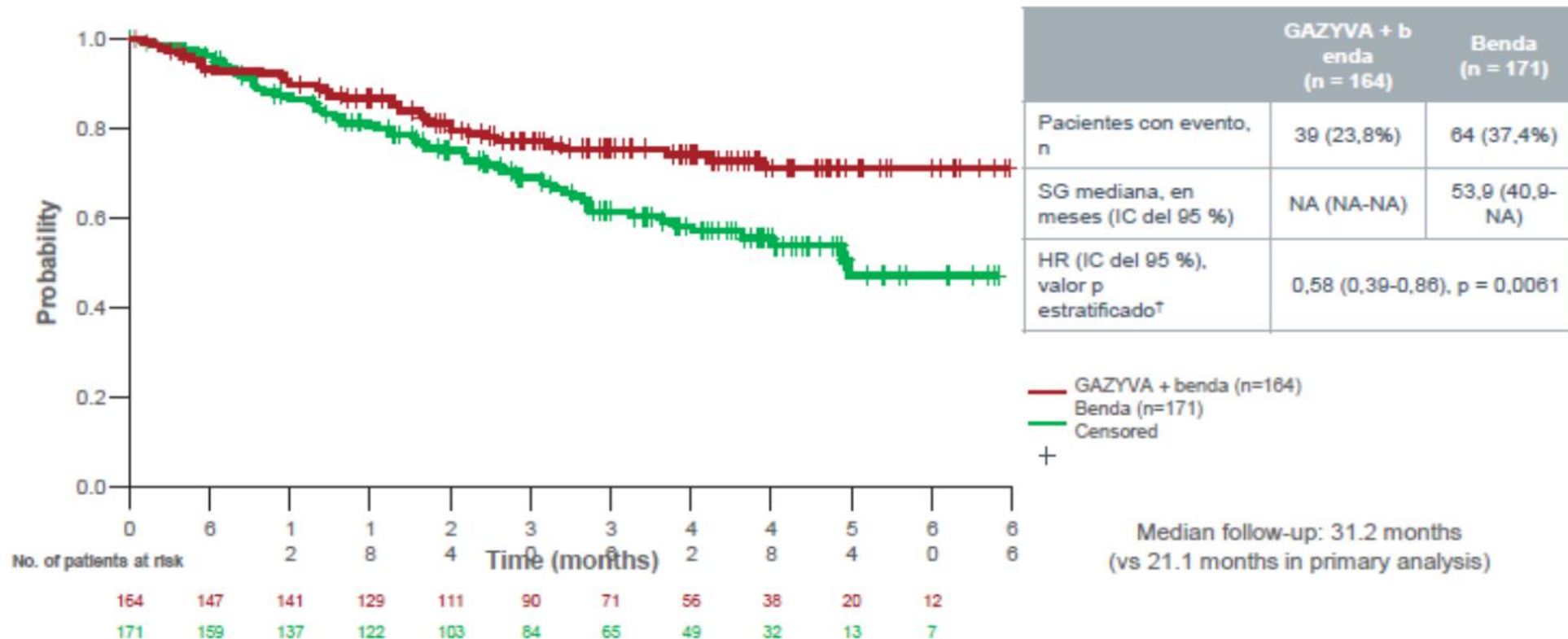
Estudio Gadolin: Obinutuzumab Bendamustina vs Bendamustina en LF Recaído

SLP según el CRI en la población con LF (análisis primario)



# Anticuerpos monoclonales anti-CD20

Estudio Gadolin: Obinutuzumab Bendamustina vs Bendamustina en LF Recaído  
SG en la población con LF (datos actualizados)



# Anticuerpos monoclonales anti-CD20

## Estudio Gadolin: Toxicidad

Table 1. Grade 3–4 adverse events			
	AE*, n (%)	G-B (n = 194)	B (n = 198)
Hematological AEs	Neutropenia	64 (33.0)	52 (26.3)
	Thrombocytopenia	21 (10.8)	32 (16.2)
	Anemia	15 (7.7)	20 (10.1)
	Febrile neutropenia	9 (4.6)	7 (3.5)
	Leukopenia	2 (1.0)	3 (1.5)
Non-hematological AEs†	IRR‡	21 (10.8)	11 (5.6)
	Vomiting	4 (2.1)	2 (1.0)
	Decreased appetite	3 (1.5)	2 (1.0)
	Fatigue	3 (1.5)	5 (2.5)
	Nausea	2 (1.0)	6 (3.0)
	Diarrhea	2 (1.0)	5 (2.5)
	Pyrexia	2 (1.0)	0
	Headache	1 (0.5)	2 (1.0)

AE = adverse event; B = bendamustine; G-B = obinutuzumab, bendamustine; IRR = infusion-related reaction

\*Multiple occurrences of the same AE in an individual were only counted once.

†AEs with ≥15% incidence across all grades.

‡AEs occurring during or within 24 hours after an infusion and considered to be related to any study drug.

# Anticuerpos monoclonales anti-CD20

## **Rituximab:**

Aprobado para Linfoma Difuso de Cel grandes B y Folicular (Inducción y mantenimiento).

Aprobado para Leucemia Linfática crónica en primera Línea en jóvenes

## **Ofatumumab:**

Aprobado en LLC en primera línea en pacientes frágiles

## **Obinutuzumab:**

Aprobado en LLC en primera línea en pacientes frágiles

Aprobado en Linfoma Folicular en primera línea y refractarios a Rituximab

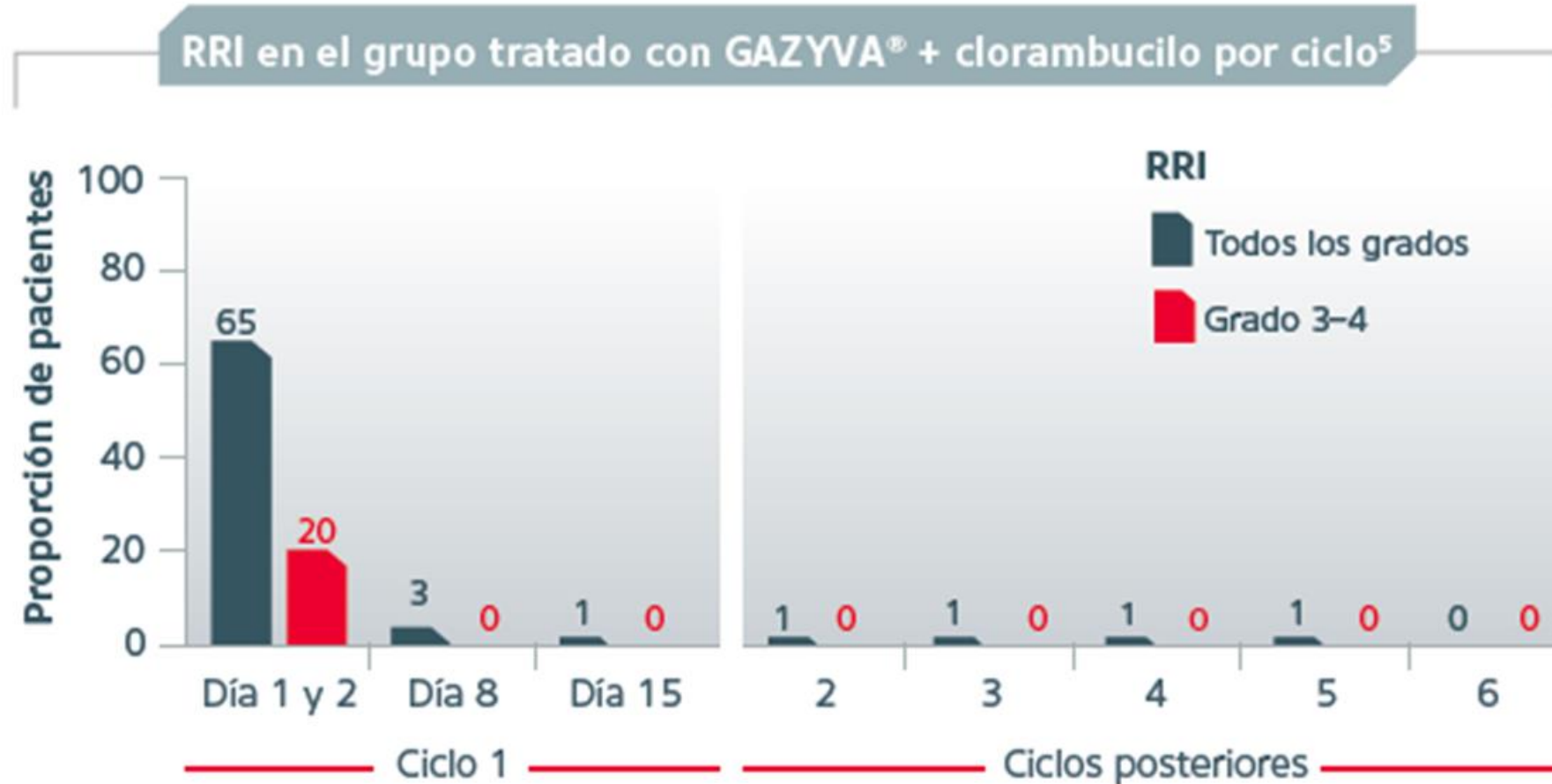
# Objetivos

- Farmacovigilancia: aspectos básicos.
- Ac anti-CD20 en Sd linfoproliferativos.
- Reacciones adversas: prevención y manejo.

# Reacción adversa: Reacción infusional

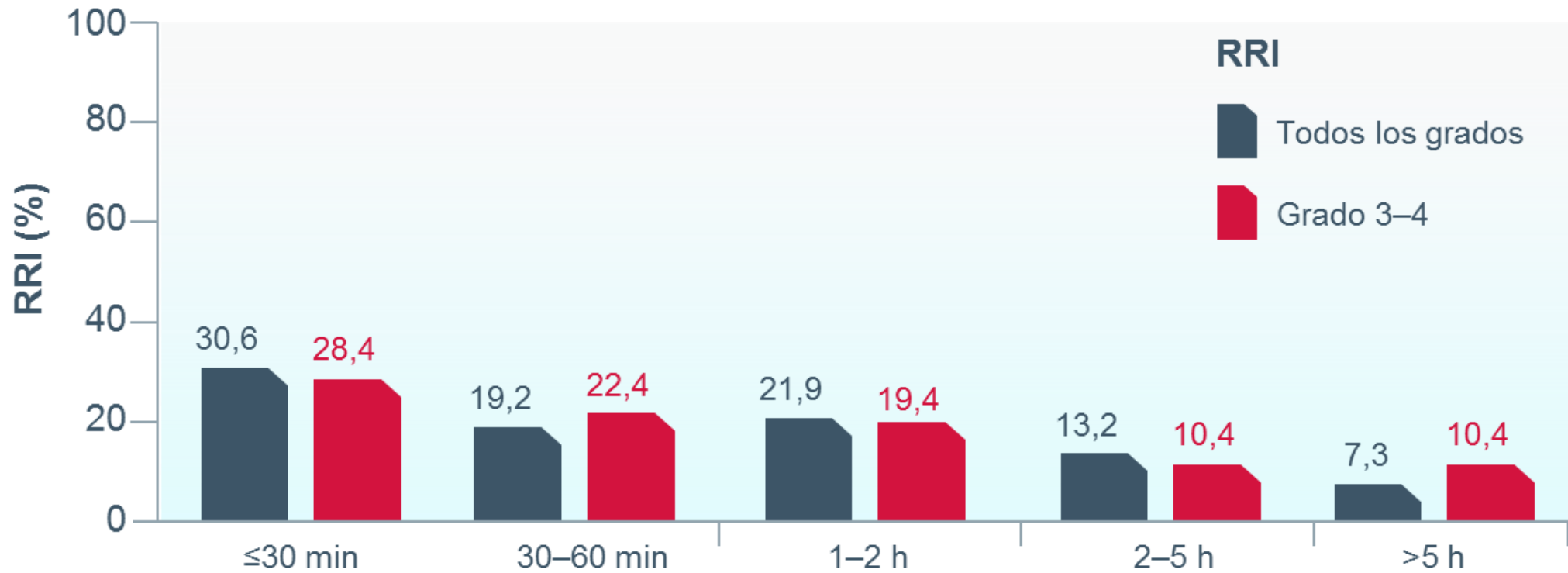
Grado de CTCAE	Descripción
1	Reacción temporal <b>leve</b> ; no se indica interrumpir la infusión; no se indica intervención.
2	<b>Se indica interrumpir el tratamiento o la infusión</b> , pero responde favorablemente al tratamiento sintomático (p. ej., antihistamínicos, AINEs, narcóticos, fluidos IV); medicación profiláctica indicada durante $\leq 24$ horas.
3	<b>Prolongada</b> (p. ej., no responde rápido a la medicación sintomática y/o a la interrupción breve de la infusión); recurrencia de los síntomas luego de observar una mejora inicial; se indica hospitalización para el tratamiento de complicaciones clínicas.
4	<b>Potencialmente mortal</b> : se indica una intervención urgente.
5	<b>Muerte</b> .

# Reacción adversa infusional: Obinutuzumab



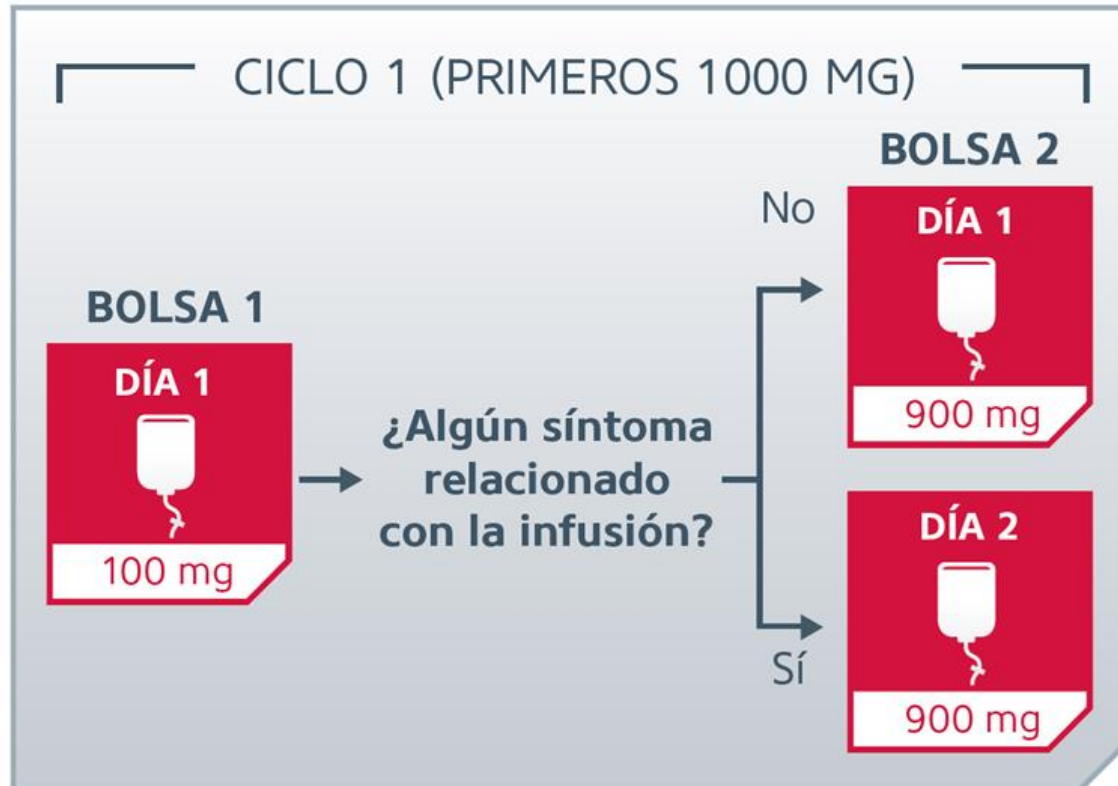
Todos los pacientes presentaban patologías coexistentes: mediana de edad de 73 años, puntaje total de CIRS > 6 o CrCl <70 ml/min.<sup>3,4</sup> Clb, clorambucilo.

# Reacción adversa infusional: Obinutuzumab



# Reacción adversa infusional: Obinutuzumab

## Dosis y esquema de administración en LLC



### **BOLSA 1**

(primeros 100 mg)

Iniciar a 25 mg/h por 4 horas.

No aumentar la velocidad de la infusión.

### **BOLSA 2**

(900 mg restantes)

Iniciar a 50 mg/h. La velocidad puede aumentarse en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos a una velocidad máxima de 400 mg/h.

# Reacción adversa infusional: Obinutuzumab

## Dosis y velocidad de administración

Ciclo	Dosis	Infusión
Ciclo 1	Día 1(100mg)	25mg/h por 4 horas. <b>NO</b> aumentar la velocidad de infusión.
	Día 2(900mg)	50mg/h aumentando 50mg/h cada 30 minutos hasta 400mg/h.
	Día 8(1000mg)	100mg/h aumentando 100mg/h cada 30 minutos hasta 400mg/h.
	Día 15(1000mg)	
Ciclo 2-6	Día 1(1000mg)	400mg/h.

# Reacción adversa infusional: Obinutuzumab

## Dosis y velocidad de administración en Linfoma Folicular



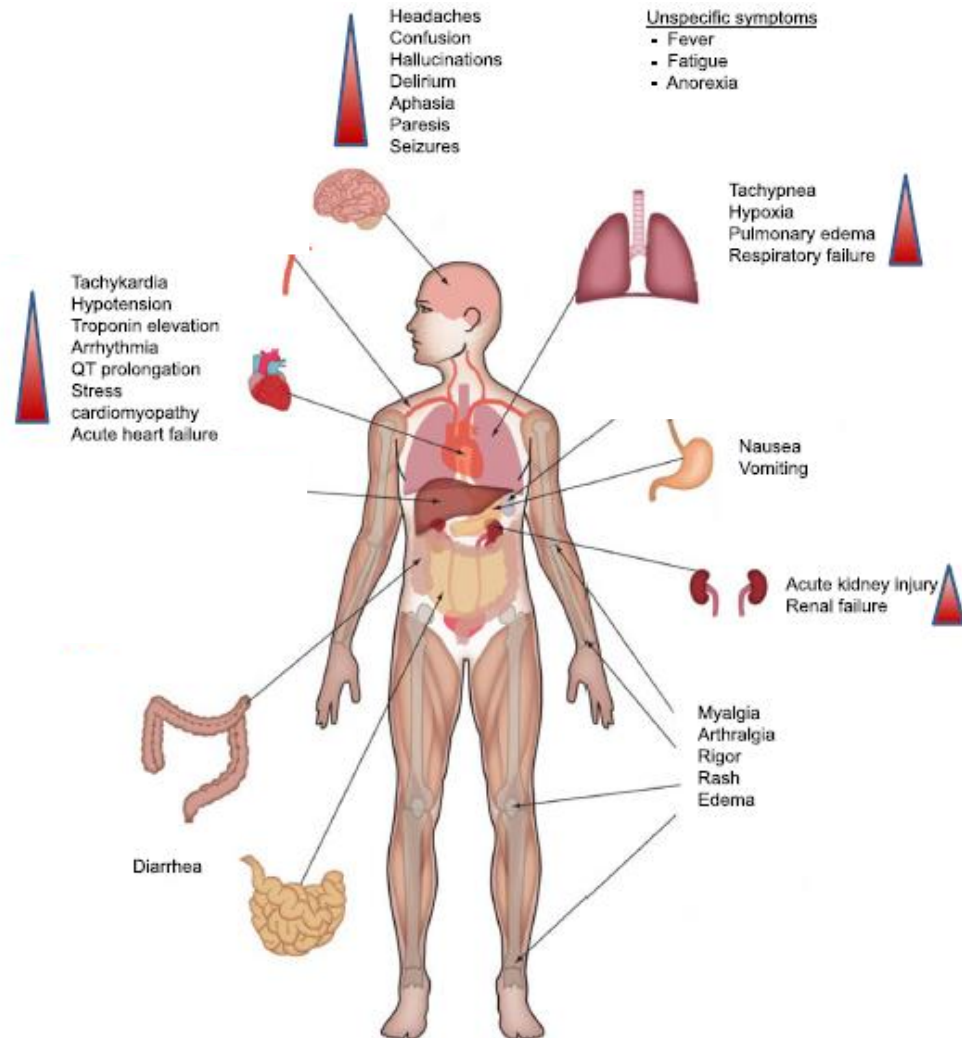
# Reacción adversa infusional: Obinutuzumab

## Premedicación

	Todos los pacientes	Pacientes sin ningún síntoma de RRI	Pacientes con RRI grado 1-2 (leve a moderado) en infusión previa	Pacientes con RRI grado 3 (grave) en infusión previa O BIEN recuento de linfocitos $>25 \times 10^9/l$ antes del próximo tratamiento
 COMPLETAR 60 MINUTOS ANTES DE LA INFUSIÓN <b>Corticosteroides intravenosos</b> (100 mg prednisona/prednisolona o 20 mg de dexametasona u 80 mg de metilprednisolona).*	X			X
 30 MINUTOS ANTES DE LA INFUSIÓN <b>Antihistamínicos</b> (p. ej., 50 mg difenhidramina)	X		X	X
 30 MINUTOS ANTES DE LA INFUSIÓN <b>Analgésicos/antipiréticos orales</b> (p. ej., 1000 mg de paracetamol)	X	X	X	X

\* No se recomienda el uso de hidrocortisona por ser ineficaz en la reducción de las tasas de RRI.

# Reacción adversa infusional: Obinutuzumab



El sd de liberación de citoquinas es frecuente.

Las reacciones anafilácticas (alérgicas) son infrecuentes.

No se puede diferenciar entre ellas de forma precisa

# Reacción adversa infusional: Obinutuzumab

## Conducta general

<b>Grado 4</b> Potencialmente Mortal	Se debe suspender la infusión y no volver a utilizar
<b>Grado 3</b> Severo	Suspender la infusión y manejo de síntomas. Al resolver evento reiniciar a la mitad de la velocidad de infusión. Interrumpir y suspender de forma permanente con otra RRI grado 3
<b>Grado 1-2</b> Leve a moderado	Reducir la velocidad de infusión y tratar los síntomas

# Conclusiones

- El equipo de enfermería tiene un rol central en el sistema de farmacovigilancia.
- Su rol es relevante para la seguridad del paciente durante la infusión de anticuerpos monoclonales.
- Es crítico conocer y saber como prevenir las reacciones infusionales.
- Con los nuevos anti-CD20 se requiere una curva de aprendizaje similar a la observada con rituximab.

# SIMPOSIO CONGRESO ARGENTINO DE ENFERMERIA HEMATOLÓGICA

---

Seguridad del paciente durante la  
infusión de Ac Monoclonales

1 de Noviembre 2019

Augusto Miroli