

001/CNFV/DFV/DNFD
3 de enero de 2018

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

Tristán de Brea
De: **MAGISTRA LISBETH TRISTÁN DE BREA**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

EVALUACIÓN DE SEÑAL: NATALIZUMAB Y LINFOMA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE RÁPIDA EVOLUCIÓN

EL DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

Natalizumab es un anticuerpo humanizado recombinante que impide que los linfocitos ingresen al sistema nervioso central (SNC) y al intestino delgado. Se une selectivamente a la subunidad $\alpha 4$ del complejo de integrina $\alpha 4\beta 1$ (Antígeno muy tardío, VLA4) inhibiendo su interacción con la molécula de adhesión celular vasculatura-1 (VCAM-1), interfiriendo así con la extravasación de los linfocitos. Por lo tanto, reduce la actividad inflamatoria en el cerebro, en condiciones como la esclerosis múltiple.

El tratamiento se administra a través de infusiones intravenosas de 300 mg una vez al mes y está indicado en la esclerosis múltiple recidivante remitente (indicación principal). En los Estados Unidos también se aprobó para la enfermedad de Crohn.

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune, cuya patogenia aún debe caracterizarse por completo, pero va acompañada de una desregulación de la barrera hematoencefálica que conduce a una mayor permeabilidad y tráfico de linfocitos. Natalizumab tiene efectos positivos en la esclerosis múltiple, gracias a su acción inhibitoria del complejo VLA4-VCAM-1. En individuos sanos, la parénquima vascular de la barrera hematoencefálica restringe el acceso al SNC, lo que lo convierte en un sitio inmunoprivilegiado. La VCAM-1 se expresa mínimamente en las células endoteliales de la barrera hematoencefálica, pero los estímulos proinflamatorios (como el factor de necrosis tumoral o las interleucinas) y las afecciones inflamatorias crónicas (como la esclerosis múltiple) desencadenan su regulación hacia arriba, facilitando la entrada de linfocitos en el SNC.

El linfoma primario del sistema nervioso central (LSNC) es principalmente del tipo difuso de células B grandes. Esta es una enfermedad rara con tasas de incidencia más altas en hombres que en mujeres (0.8 frente a 0.5 por 100.000 años-persona) y la edad media del diagnóstico es 65 años. La tasa de incidencia en el rango de edades entre 55 y 64 años es de 0.85 (0.83-0.93, IC 95%) por 100,000, en el rango de edad de 45 a 54 años es 0.45 (0.42-0.48, 95% CI) por 100,000; la tasa de 35 a 44 años es 0.27 por 100,000 (0.25-0.30, 95% CI), y entre 20 y 34 años la tasa es 0.11 (0.10-0.12, 95% CI)

El factor de riesgo más importante para el LSNC primario es la inmunosupresión, por ejemplo relacionada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El virus de Epstein-Barr (EBV) se ha encontrado consistentemente en pacientes con LSNC primario inmunosuprimidos, aunque la inmunosupresión también puede promover el LSNC en pacientes con EBV negativos.

Los individuos inmunocomprometidos EBV positivos con LSNC son raros y generalmente secundarios a linfomas que se originan en otro lugar. Las imágenes diagnósticas de LSNC y esclerosis múltiple pueden superponerse y una puede malinterpretarse como si se tratase de esclerosis múltiple y se trata de LSNC y viceversa. Ambas condiciones inicialmente responden bien a altas dosis de esteroides. La biopsia cerebral puede descartar la esclerosis múltiple si el linfoma no se ha visto afectado significativamente por el tratamiento con esteroides.

El desarrollo de tumores malignos en los pacientes con esclerosis múltiple se ha vinculado con terapias inmunosupresoras, pero no se ha asociado significativamente con terapias inmunomoduladoras. En el pasado

se consideraba que los pacientes con esclerosis múltiple presentaban un menor riesgo de tumores malignos, aunque recientemente se ha señalado un aumento en el riesgo de cáncer de mama.

Reportes en la VigiBase

A mayo de 2015, había un total de 16 casos de natalizumab en asociación con el término preferido MedDRA "Linfoma del sistema nervioso central" en la VigiBase, la base de datos mundial de la OMS de reportes de seguridad de casos individuales; después de la eliminación de duplicados, 12 casos permanecieron. Todos los casos fueron graves, excepto uno, cuya gravedad no se informó. Los países de origen fueron: Estados Unidos (n=5), Reino Unido (n=3), Alemania (n=2), Australia y Francia (1 cada uno).

La combinación se destacó en el tercer trimestre de 2013 con un IC de 3.12. A modo de comparación, a junio de 2016, había 247 reportes de LSNC en la VigiBase, 141 reportes en relación con inmunosupresores, 84 con antineoplásicos (que principalmente reportan enfermedad progresiva de linfoma) y 26 con inmunoestimulantes. A partir del tercer trimestre de 2016, la combinación del LSNC-natalizumab tiene un CI de 3.18.

En la serie de casos considerada, ocho pacientes eran mujeres y cuatro eran hombres. Su edad promedio y mediana fueron 46 y 44 años, respectivamente, con una edad comprendida entre 28 y 59 años. Natalizumab fue el único fármaco sospechoso en 11 reportes y en el resto metilprednisolona, azatioprina, interferón beta-1a, metotrexato y citarabina fueron co-sospechosos (aunque los dos últimos se administraron como terapia para el LSNC). La duración del tratamiento con natalizumab antes del diagnóstico varió de 1 a 21 ciclos, con una media de 3. Los casos de LSNC reportados con natalizumab se resumen en el cuadro N°1.

Cuadro N° 1: Resumen de los casos reportados de linfoma del sistema nervioso central en asociación con natalizumab en la VigiBase

Caso	Edad/ Sexo	Medicamentos concomitantes (C) u otros Sospechosos (S)	Duración de Tratamiento	Reacciones reportadas (Términos preferidos- MedDRA)	Comentarios	Literatura de referencia
1	40/M	Antidepresivos (C)	21 ciclos	Linfoma de células B, Linfoma de no Hodgkin, linfoma cerebral, LSNC	EBV negativo VIH negativo Un mes de lavado para azatioprina antes de iniciar tratamiento con natalizumab	Schweikert et al
2	40/M	---	7 ciclos	Linfoma cerebral	Tratado con interferón β 1-b, después con β -1a y esteroides para brotes. Descontinuación de tratamientos previos a favor de natalizumab Linfoma confirmado por biopsia	Na et al
3	28/M	---	7 ciclos	Linfoma cerebral	Tres años antes del diagnóstico recibió 4 dosis de mitoxantrona Seis meses antes del diagnóstico, paciente con IRM que no demuestra linfoma EBV: IgG presente EBV: IgM ausente VIH: negativo	Matzke et al
4	40/F o 44/F	Azatioprina, Metilprednisolona (ambos S), Interferón β 1-a (C)	3 ciclos	Muerte, linfoma difuso de células B grandes	Diagnóstico confirmado a través de biopsia JC negativo. EBV: negativo Dosis acumulativa de 12 gramos de azatioprina, suspendido 4 años antes de la primera dosis de natalizumab	---
5	55/F	---	3 ciclos	LSNC	Edad con mayor riesgo de LSNC	---
6	58/F	---	3 ciclos	LSNC, estado de confusión agudo, lesión cerebral, infección de la vejiga	Edad con mayor riesgo de LSNC, biopsia por LSNC LSNC confirmado JC negativo descarta la sospechas de PML	---
7	-/F	---	3 ciclos	LSNC, error de medicación	Inicialmente diagnosticado con EM, tratada con natalizumab. EI	---

					medicamento se suspendió cuando se descubrió más tarde que era LSNC.	
8	45/M	Sertalina, pantoprazol, baclofeno, paracetamol (todos C)	3 ciclos	LSNC, linfoma difuso de células B grandes, bacteremia enterococal, infección pseudomónica del tracto urinario	Inicialmente diagnosticado con EM y tratado con natalizumab. Tratamiento interrumpido después de IRM y biopsia confirma el LSNC. Causalidad no relacionada	---
9	39/F	Tramadol, hidrocortisona, metilprednisolona, levetiracetam, amitriptilina, lorazepam, tocoferol, etinilestradiol/drospirona, clonazepam, ondansetrón, colecalciferol, anfetamina/dextrometamfetamina, esomeprazol, oxicodona, prednisona, fenitoína, zolpidem (todos C)	3 ciclos	LSNC, convulsión, bradiarritmia, EM	Diagnóstico confirmado a través de biopsia, trastorno de déficit de atención, historia familiar de epilepsia, 16 años de historia de EM, Estatus epiléptico desencadena hospitalización y diagnóstico de linfoma, La causalidad fue reportada como no relacionada.	---
10	41/F	---	2 ciclos	LSNC	Diagnóstico confirmado a través de biopsia. Lesión detectada por IRM que creció "rápidamente" después de la terapia con natalizumab. Según el notificador la causalidad: no está relacionada a pesar que el notificador notó el deterioro de la condición.	---
11	56/F	Modafinil, prednisona, ciclofosfamida, fluoxetina (todos C)	1 ciclo	LSNC, síndrome posterior a la punción lumbar, recaída de la EM, neumonía, infección.	Edad con mayor riesgo de LSNC y el Síndrome de Sjögren como riesgo agregado Tiempo de diagnóstico: aproximadamente 2 meses	---
12	59/F	Omeprazol, hidroclorotiazida/olmesartán, medoxomil/amlodipina besilato, temazepam, pravastatina, ácido risedrónico (todos C)	1 ciclo	LSNC, falla respiratoria aguda	Edad con mayor riesgo de LSNC Limitado número de ciclos argumentan fuertemente en contra del papel del natalizumab	---

Abreviaturas: S: Medicamentos concomitantes, C: medicamentos sospechosos, LSNC: linfoma del sistema del sistema nervioso central, IRM: imagen por resonancia magnética, EM: Esclerosis múltiple, PML: leucoencefalopatía multifocal progresiva, EBV: virus de Epstein-Barr, VIH: virus de inmunodeficiencia humana

Literatura y etiquetado

El resumen de las características del producto natalizumab aprobadas por la Unión Europea establece lo siguiente en relación con las neoplasias malignas: "No se observaron diferencias en las tasas de incidencia o la naturaleza de las neoplasias malignas entre los pacientes tratados con natalizumab y con placebo durante los dos años de tratamiento. Sin embargo, se requiere la observación durante periodos de tratamiento más largos antes de poder excluir cualquier efecto de natalizumab sobre las neoplasias malignas". El perfil de seguridad resumido indica además que se realizaron ensayos controlados con placebo en 1.617 pacientes con EM tratados con natalizumab durante hasta dos años (placebo: 1.135)".

Según el resumen de las características del producto de la Unión Europea, las neoplasias malignas conocidas son listadas como contraindicaciones, mientras que la FDA lista en su etiquetado al linfoma como una contraindicación al tratamiento.

Una revisión de la literatura reveló cinco reportes que documentan el LSNC en asociación con natalizumab. Cuatro de ellos se han identificado como casos que ya están presentes en la VigiBase (Ver Tabla N°1). Un resumen de dos casos reportados (no incluidos en la serie de casos) con escasa información, uno de ellos se trata de una mujer de 38 años de edad diagnosticada con LSNC primario, veintidós meses después de iniciar tratamiento con natalizumab, en el cual se concluyó que el LSNC debe ser cuidadosamente considerado en pacientes sospechosos de tener esclerosis múltiple. Además, la biopsia debe considerarse en pacientes con lesiones inusuales. Asimismo agrega que natalizumab debe usarse con cuidado si se sospecha de LSNC, ya que disminuye la inmunovigilancia y permite que las lesiones se expandan rápidamente.

El caso índice, presentado por Schweikert et al, se refiere a un varón de 40 años que desarrolló LSNC después de 21 dosis de natalizumab. El paciente fue diagnosticado inicialmente con esclerosis múltiple a través de imagen por resonancia magnética y análisis de líquido cefaloraquídeo a los 37 años y respondió bien a metilprednisolona. Se sometió al tratamiento con interferón beta-1a después de un año y luego se le diagnosticó esclerosis múltiple recurrente remitente después que una imagen por resonancia magnética mostrara nuevas lesiones de la materia blanca. Se realizó una biopsia cerebral, que fue consistente con la esclerosis múltiple. El tratamiento con interferón se suspendió y se inició azatioprina. El empeoramiento de su condición provocó nuevos pulsos de metilprednisolona y después de un período de lavado de un mes de la azatioprina, el paciente comenzó a tomar natalizumab. Aproximadamente dos años después, una nueva biopsia cerebral mostró un diagnóstico de LSNC y se suspendió natalizumab. EL PCR por EBV fue negativo, así como las pruebas de VIH, lo que sugiere inmunocompetencia y argumentos contra un linfoma relacionado con la inmunosupresión.

Un caso adicional fue presentado por Phan-Ba et al: un hombre de 40 años que se quejaba de visión borrosa, dolores de cabeza y trastorno de atención y con un historial de 20 años de esclerosis múltiple fue tratado con dos ciclos de natalizumab después de dos altos pulsos de esteroides. Un paciente con LSNC negativo para EBV se diagnosticó y se trató con poliquimioterapia, lo que condujo a la reducción de la masa tumoral. Los autores sugirieron que la linfomagénesis dependiente de natalizumab es poco probable, en lugar de discutir su potencial para acelerar la progresión del linfoma.

Discusión y conclusión

El LSNC hasta ahora no se ha observado como un problema en los resultados de estudios a largo plazo sobre la seguridad de natalizumab. Esto no debería esperarse en estudios más pequeños considerando lo raro de esta enfermedad per se. Los casos en la VigiBase, que complementan los encontrados en la literatura revisada, aún pueden respaldar una posible asociación entre el medicamento y los eventos.

La aparición de 12 casos de neoplasias poco frecuentes en relación temporal con el tratamiento con natalizumab plantea interrogantes sobre la posibilidad de causalidad. Seis de los casos (casos 1, 2, 3, 4, 8 y 9) ocurrieron en pacientes muy por debajo de la edad media de diagnóstico del LSNC, cinco de los cuales mostraron un tiempo consistente para el patrón de diagnóstico con una media de tres administraciones y por lo tanto solo tres meses antes del diagnóstico. No se informó que estos seis pacientes estuvieran inmunocomprometidos. Los notificadores de tres casos (casos 8, 9 y 10) consideraron que el LSNC no estaba relacionado con natalizumab.

Se identificaron dos casos (casos 11 y 12) solo después que una dosis de tratamiento hizo que natalizumab fuera menos plausible. Además, la edad de un paciente podría aumentar el riesgo de desarrollo independiente de LSNC, que también debería tenerse en cuenta en los casos 5 y 6 (aunque estos dos fueron diagnosticados dentro del rango medio de duración del tratamiento).

Un hallazgo clínico reportado que es indicativo de un linfoma relacionado con la inmunosupresión es la presencia de EBV: dos casos (casos 1 y 4) resultaron negativos para el EBV y otro (caso 3) no tuvo una infección activa por EBV. El virus de Epstein-Barr se puede identificar en casi todos los pacientes (99%) afectados por esclerosis múltiple. Dado que la inmunosupresión profunda puede inducir el LSNC y que los pacientes con esclerosis múltiple se tratan con agentes inmunosupresores, también se debe tener en cuenta que los tratamientos previos como azatioprina pueden tener efectos oncogénicos. Sin embargo, no se conoce que natalizumab induca una fuerte inmunosupresión; además, en el paciente que había sido tratado con azatioprina, la dosificación acumulativa era baja (12 gramos).

Los casos 7 y 8 reportan los eventos, ya que los pacientes se diagnosticaron erróneamente con esclerosis múltiple, luego se cambiaron a LSNC. Estos hallazgos resaltan la necesidad de investigaciones exhaustivas del diagnóstico diferencial. Vale la pena señalar que en la mayoría de los casos los pacientes han sido diagnosticados con esclerosis múltiple varios años antes del inicio de natalizumab o la aparición de LSNC.

Esto puede apuntar en la dirección de un papel causal del medicamento o en una confusión por indicación; la razón para el inicio de un nuevo medicamento es un LSNC aún no detectado o mal diagnosticado. La razón para cambiar o iniciar el tratamiento con natalizumab no se establece claramente en ninguno de los reportes. Sin embargo, la indicación aprobada para natalizumab es el tratamiento de segunda línea para los pacientes

en quienes los tratamientos de primera línea han fallado y para los pacientes con recaídas severas que evolucionan rápidamente a esclerosis múltiple remitente. Sin embargo, en algunos de los casos (casos 1 y 3), hay documentación de una investigación exhaustiva antes del inicio del medicamento (por ejemplo, resonancia magnética, biopsia) sin ninguna indicación de un LSNC existente antes del inicio del tratamiento con el medicamento.

A la luz de esto, una hipótesis podría ser que natalizumab puede jugar un papel en la rápida progresión de un linfoma cerebral preexistente. Esto podría ser respaldado por el mecanismo a través del cual natalizumab ejerce la acción terapéutica, que también podría convertirlo en un promotor del crecimiento de células malignas mediante la reducción de la inmunosupervisión del sistema nervioso central. Dentro de la serie de casos, el extracto original del caso 10 reporta un crecimiento rápido de una lesión previamente identificada después de dos infusiones de natalizumab, compatibles con la historia del caso presentada por Phan Ba et al.

En conclusión, a pesar de las incertidumbres sobre el papel causal de natalizumab en la progresión rápida del linfoma del sistema nervioso central, la adición de datos de la VigiBase a los reportes de casos de la literatura existente puede sumar evidencia suficiente para discutir la necesidad de actualizar el perfil de seguridad de natalizumab.

La serie de casos presentada incluye pacientes con LSNC muy por debajo de la edad media de diagnóstico, no se reportó que estuviesen inmunocomprometidos al momento de las investigaciones y con un tiempo consistente para el diagnóstico. Además, se propone una reducción inducida por natalizumab en la vigilancia inmunológica del SNC como un mecanismo biológico plausible para la evolución o potenciación del LSNC.

Debe tenerse en cuenta la confusión debida al diagnóstico de LSNC errado y la atribución de síntomas a la progresión de la esclerosis múltiple en oposición al crecimiento/progresión del LSNC. Al mismo tiempo, parece haber la necesidad de investigaciones diagnósticas exhaustivas antes de iniciar natalizumab como una segunda línea de tratamiento o últimas líneas en la esclerosis múltiple, dados que los síntomas se superponen así como las imágenes de las dos condiciones, la aparente mejoría de las lesiones del LSNC después del tratamiento con esteroides y la posibilidad que natalizumab pueda tener un papel en la progresión rápida de los LSNC.

Situación en Panamá:

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido cinco notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a natalizumab, ninguna de ellas relacionadas con el linfoma del sistema nervioso central.

Acciones a ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas:

- ❖ Comunicar este posible riesgo a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).

Recomendaciones para los profesionales de la salud:

- ❖ Tome en consideración la señal comunicada en la vigilancia de posibles casos de linfoma del sistema nervioso central asociados a natalizumab.
- ❖ Reporte las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Telefax: 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa.

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios y pacientes.

Fuentes Bibliográficas:

1. WHO Pharmaceuticals Newsletter [en línea] <http://www.who.int/medicines/publications/WHO-Pharmaceuticals_Newsletter_No6-2017.pdf?ua=1> Consulta: 3 de enero de 2018

El objetivo de esta nota informativa es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

-----última línea-----MD