



MARZO DE 2009

De: **MÁGISTER ERIC CONTE**  
Director Nacional de Farmacia y Drogas

## INFORME SOBRE SEGURIDAD DE EFALIZUMAB (RAPTIVA®)

---

Recientemente algunas agencias sanitarias de medicamentos han alertado sobre efectos adversos graves ocurridos en pacientes tratados con Efalizumab (RAPTIVA®). Tres de estos pacientes han sido confirmados (con fallecimiento) y un cuarto está en evaluación con respecto a la aparición de reportes de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) una rara infección viral (virus JC) que se observa en pacientes inmunosuprimidos. Estos cuatro pacientes fueron tratados con este medicamento por más de tres años.

El efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, producido en células de ovario de hámster chino (CHO), modificadas por ingeniería genética; es una inmunoglobulina kappa Ig G1. Está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas, crónica, moderada o grave, en los que ha fracasado la respuesta, o tienen una contraindicación o intolerancia, a otros tratamientos sistémicos, que incluyen ciclosporina, metotrexato o fototerapia (PUVA).

### CANADÁ.

Mediante su página Web la Agencia Sanitaria de Canadá emitió, en diciembre de 2008, importante información de seguridad acerca del RAPTIVA® (Efalizumab) a través de una nota emitida por el Laboratorio Fabricante a los profesionales de la salud en donde informaban acerca de la asociación entre RAPTIVA® (Efalizumab) y serias infecciones que incluían a la LMP.

Informaban también que se estimaba que aproximadamente a 46.000 pacientes se les ha administrado RAPTIVA® en todo el mundo. RAPTIVA® tiene el potencial de aumentar el riesgo de infección y/o reactivar las latentes, o infecciones crónicas. Durante la experiencia post-comercialización, infecciones bacterianas graves, víricas, por hongos y las oportunistas han sido reportados. Algunas de estas infecciones han sido mortales.

En ese momento también se informaba de los dos primeros casos fatales de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que se han registrado en los Estados Unidos en asociación con el uso de RAPTIVA® para el tratamiento de la psoriasis de placa. Ambos casos ocurrieron en pacientes de 70 años de edad o mayores, que recibieron RAPTIVA® continua de aproximadamente cuatro (4) años. Que en ambos casos, se le diagnosticó LMP basado en los resultados de la detección del ADN viral de JC en el líquido cerebro-espinal, los síntomas clínicos y la resonancia magnética (MRI). Se menciona que las infecciones, algunas graves y provocan hospitalizaciones o muertes, se han observado en pacientes tratados con RAPTIVA®. Estas infecciones incluyen sepsis bacteriana, meningitis viral, herpes zoster, enfermedad micótica invasiva, infección por el virus John Cunningham (JC) que llegan a LMP y otras infecciones oportunistas.

En ese momento la autoridad canadiense concluyó lo siguiente:

1. La monografía del producto de Canadá se actualizará para incluir una alerta sobre el riesgo de infecciones graves, incluida la LMP en pacientes que reciben RAPTIVA®. Los pacientes deben ser informados acerca de los síntomas de la infección y vigilar de cerca para detectar signos y síntomas de infección grave durante y después del tratamiento con RAPTIVA®. Si un paciente desarrolla una infección grave, debe interrumpirse RAPTIVA® y dar adecuada terapia instituida.
2. Los médicos deberían considerar la posibilidad de LMP en los pacientes tratados con RAPTIVA® que se presenta con manifestaciones neurológicas de nueva aparición. En pacientes que desarrollen LMP, RAPTIVA® se debe finalizar el tratamiento y el tratamiento adecuado debe ser establecido. Consultar con un neurólogo, la RM cerebral y punción lumbar debe ser considerada como clínicamente indicado.
3. El empeoramiento de la psoriasis puede ocurrir al suspender de RAPTIVA®. Siguiendo a la discontinuación, los pacientes debe ser estrechamente vigilado y si es necesario, instituir un tratamiento apropiado para la psoriasis.

Que mediante nota emitida a los profesionales de la salud, fechada 20 de febrero de 2009, EMD Serono informa que en consulta con Health Canadá, la compañía que comercializa RAPTIVA® en Canadá, suspenderá el medicamento del mercado canadiense debido a preocupaciones de seguridad.

## **ESTADOS UNIDOS.**

La Food and Drug Administration (FDA) emitió, el 19 de febrero de 2009, un aviso de salud pública acerca de la actualización de la información de seguridad del medicamento RAPTIVA® (efalizumab).

La FDA ha recibido reportes de 3 casos confirmados y un caso posible de LMP en pacientes entre 47 a 73 años de edad quienes utilizaron este medicamento para el tratamiento moderado o severo de psoriasis en placas. La LMP es una rara y grave enfermedad neurológica progresiva causada por un virus que afecta el sistema nervioso central. Cuando se produce LMP, por lo general es en las personas cuyos sistemas inmunitarios se han debilitado gravemente y, a menudo resulta en un proceso irreversible de disminución de la función neurológica y la muerte. No se conoce ningún tratamiento eficaz para la LMP. RAPTIVA® trabaja afectando a las células T en el sistema inmunológico. Los efectos de RAPTIVA® también disminuyen la función del sistema inmune y aumentan la susceptibilidad a las infecciones.

RAPTIVA® se aprobó para el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en el 2003. No hubo casos de LMP vistos en los ensayos clínicos que apoyaron la aprobación de RAPTIVA®. En el momento de su aprobación, un total de 2764 pacientes habían sido tratados con RAPTIVA®. De esos 2.764 pacientes, 2.400 habían sido tratados durante tres meses, 904 durante seis meses, y 218 por un año o más.

En octubre de 2008, el etiquetado de RAPTIVA® fue cambiado para poner de relieve los riesgos de infecciones potencialmente mortales, incluyendo LMP. Además, la FDA dirigió al fabricante del medicamento desarrollar una Evaluación y Estrategia de Mitigación de Riesgos, o REMS, para asegurar que los pacientes recibieran información sobre los riesgos RAPTIVA®.

Al igual que emitieron advertencias y precauciones tanto para los pacientes como para los prescriptores.

## **EUROPA.**

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), el 19 de febrero de 2009, recomendó la suspensión de la autorización de comercialización de la especialidad farmacéutica denominada RAPTIVA® (Efalizumab), de los Laboratorios Serono, mediante un comunicado de prensa (Doc. Ref. EMA/CHMP/20857/2009), ya que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de esta Agencia ha concluido que los beneficios de este medicamento no son superiores a sus riesgos, por razones de seguridad, incluyendo la ocurrencia de LMP en pacientes que toman este medicamento.

RAPTIVA® fue autorizado en la Unión Europea en septiembre de 2004. El CHMP revisó el medicamento a petición de la Comisión Europea, a raíz de los informes de efectos secundarios graves, incluidos los tres casos confirmados de LMP en pacientes que habían tomado Raptiva durante más de tres años.

Tras la revisión de todos los datos disponibles sobre el medicamento en materia de seguridad y eficacia, el CHMP concluyó que:

1. los beneficios de RAPTIVA® son modestos;
2. además de la LMP, RAPTIVA® se asocia con otros efectos secundarios graves, incluyendo síndrome de Guillain-Barré y síndromes de Miller - Fisher, encefalitis, encefalopatía, meningitis, sepsis e infecciones oportunistas (infecciones que ocurren en personas con sistemas inmunológicos comprometidos);
3. no hay suficientes pruebas para identificar a un grupo de pacientes en los que los beneficios de RAPTIVA® superan sus riesgos, en particular, hay la ausencia de datos sobre eficacia y seguridad en pacientes que no tienen otras opciones de tratamiento y que pueden ya tener un sistema inmune debilitado como consecuencia de tratamientos previos.

Los médicos no deberían emitir ningún tipo de recetas nuevas de RAPTIVA® y deben revisar el tratamiento de los pacientes que actualmente reciben el medicamento para evaluar la alternativa más adecuada. Deben asegurarse que los pacientes que han sido tratados con RAPTIVA® se les de seguimiento cercano por los síntomas neurológicos y los síntomas de la infección. Los pacientes que están tomando actualmente RAPTIVA® no deben interrumpir el tratamiento bruscamente, sino que deben obtener una cita con su médico para discutir el tratamiento más apropiado de sustitución.

## **ESPAÑA.**

Mediante un comunicado sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios (Ref: 2009/03) la agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa, el 19 de

febrero de 2009, acerca de la suspensión de comercialización del medicamento efalizumab (RAPTIVA®).

RAPTIVA® fue autorizado, en España, en octubre de 2004 mediante un procedimiento centralizado europeo. Teniendo en cuenta las conclusiones de la evaluación realizada por la CHMP, las indicaciones de la AEMPS para los profesionales sanitarios son las siguientes:

- No deben iniciarse nuevos tratamientos con Raptiva® a partir del 23 de febrero de 2009.
- Debe revisarse el tratamiento de los pacientes que actualmente utilizan el medicamento con objeto de suspender el tratamiento y de valorar el cambio a otra alternativa terapéutica.
- En los pacientes en los que se suspende el tratamiento, se vigilará a criterio clínico, la aparición de síntomas neurológicos y de infección después de la suspensión del mismo. El efecto sobre el sistema inmunológico puede durar entre 8 y 12 semanas.
- Los pacientes actualmente en tratamiento no deben suspender la administración del medicamento sin consultar previamente con su médico, con el que deben concertar una consulta para la valoración de la alternativa más adecuada.

#### **REINO UNIDO.**

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para la Salud del Reino Unido a emitido EN UN apartado de su página Web denominado mensajes y advertencias de seguridad de medicamentos la recomendación acerca de la suspensión de la comercialización del Efalizumab (RAPTIVA®) porque los riesgos superan los beneficios.

La misma hace alusión a la información de la Agencia Europea de Medicamentos y se menciona que la misma ha terminado la evaluación del efalizumab (RAPTIVA®), después de las preocupaciones por la seguridad de este producto y que el CHMP ha concluido que los beneficios de efalizumab no compensan sus riesgos, y que la autorización de comercialización debe suspenderse en toda la UE.

Este informe también hace alusión a que aunque la psoriasis es una condición de discapacidad que pueden causar problemas sociales y psicológicos para los pacientes, es muy rara vez ponen en peligro la vida. El CHMP concluyó que el riesgo de LMP es inaceptable para los pacientes que toman efalizumab. En consecuencia, recomendó que la autorización de comercialización debe ser suspendida hasta que haya nuevos elementos de prueba suficientes para identificar a un grupo de pacientes en los que los beneficios de efalizumab superan sus riesgos.

También se hacen advertencias tanto para los pacientes como para los profesionales de la salud.

#### Pacientes:

1. los pacientes que están tomando actualmente efalizumab deben hacer una cita con el médico que les prescribe,
2. los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con efalizumab abruptamente, ya que podría causar la psoriasis y esta volver o empeorar. Su médico comentará con usted el tratamiento más apropiado de sustitución y,
3. los pacientes que han tomado efalizumab en el pasado y que tiene alguna pregunta o inquietud debe hablar con su médico o farmacéutico.

#### Profesionales:

1. los médicos no deberían emitir ningún tipo de prescripción nueva de efalizumab
2. los prescriptores debería revisar el tratamiento de todos los pacientes que están tomando actualmente efalizumab, con el fin de interrumpir el tratamiento,
3. el tratamiento con efalizumab no se debe dejar abruptamente (lo cual podría causar que la psoriasis vuelva o empeore). Los prescriptores deben considerar tratamientos alternativos y seguir vigilando la situación del paciente con psoriasis y,
4. vigilar los efectos del Efalizumab sobre el sistema inmunitario durante aproximadamente 8-12 semanas. Los profesionales de la salud debe seguir de cerca los pacientes por infecciones o síntomas neurológicos después de interrumpir el tratamiento.

#### **ARGENTINA.**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) emitió un comunicado el 25 de febrero de 2009 a los profesionales de la salud sobre la suspensión de la comercialización de RAPTIVA® y la suspensión de nuevos tratamientos y evaluación de los pacientes en tratamiento con este medicamento, el cual se a comercializado en ese país desde el 2004.

En el comunicado se menciona que recientemente tanto el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como la Administración de Drogas y Alimentos de EEUU (FDA según sus siglas en inglés) han alertado sobre efectos adversos graves ocurridos en pacientes tratados con RAPTIVA® y que la conclusión de la evaluación de la EMA ha sido que el

balance beneficio/riesgo de RAPTIVA® es desfavorable por lo tanto aconseja la suspensión de la comercialización del producto.

Que en Argentina se calcula que hay aproximadamente 180/200 pacientes en tratamiento con RAPTIVA®, de los cuales 70 lo han recibido por más de 2 años. Desde el año 2005 se han comunicado al Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT siete reportes de efectos adversos tales como hematoma subdural, penfigoide bulloso, edema generalizado, eritrodermias, hepatitis viral, mielitis transversa, consideradas graves o moderadas y posible o probablemente relacionadas con el fármaco. No se reportó ningún caso de LMP.

La ANMAT recomienda a los médicos:

- NO INICIAR NUEVOS TRATAMIENTOS
- Reevaluar a los pacientes en tratamiento con el objeto de encontrar una terapia alternativa apropiada y suspender la administración de RAPTIVA, teniendo en cuenta que la suspensión no debe realizarse abruptamente
- Vigilar la aparición de síntomas neurológicos hasta 12 semanas luego de suspendido el medicamento
- En caso de que el tratamiento no pueda ser suspendido deberá monitorearse la aparición de síntomas y signos neurológicos asociados a la enfermedad LMP

El laboratorio titular ha actualizado el prospecto con la información sobre la LMP, además consensuará con la ANMAT un plan de farmacovigilancia intensivo, tampoco la ANMAT autorizará protocolos de ensayos clínicos donde esté involucrado el producto RAPTIVA®.

### **COLOMBIA.**

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia (INVIMA) ha emitido, el 27 de febrero, la alerta sanitaria 002/09 en donde hace referencia a que con base en reportes de agencias sanitarias internacionales sobre eventos adversos presentados en Europa y Estados Unidos con el producto RAPTIVA® en periodos superiores a 3 años de tratamiento y previa consulta con la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, el INVIMA ha recomendado suspender la prescripción de este medicamento a nuevos pacientes.

Que en el mismo sentido se recomienda no realizar suspensión abrupta del medicamento en pacientes que actualmente son sujetos de dicho tratamiento. Es fundamental el seguimiento y vigilancia a la posible aparición de síntomas neurológicos y de infección en los pacientes que consumen RAPTIVA® (Efalizumab), hasta 12 semanas después de suspendido el medicamento.

Que en Colombia, RAPTIVA® 125 mg recibió registro sanitario INVIMA M-0004744 en el año 2005.

### **PANAMÁ.**

En nuestro país el producto RAPTIVA® 100mg/ml polvo liofilizado para solución inyectable se encuentra en proceso de obtención del registro sanitario pero el trámite no ha concluido, ya que desde agosto del 2007, fecha ultima en que se realizaron observaciones al documento, no se realizado trámite alguno, por lo que el registro sanitario no ha sido otorgado.

En estos momentos nos encontramos en proceso de cancelación del trámite de obtención del registro sanitario del producto.

-----ÚLTIMA LÍNEA-----