

Perfil de seguridad de los anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias sistémicas asociadas a autoinmunidad

1

Daniel Romero Palacián. Residente de 3º año de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de La Princesa.

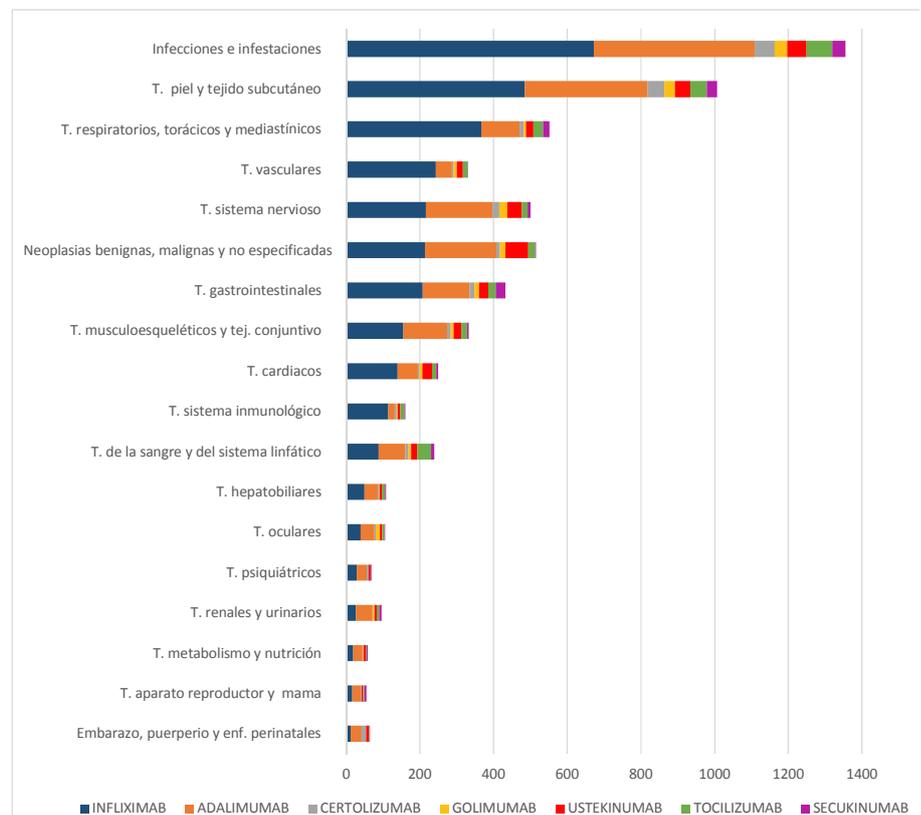
Cuando un medicamento está compuesto por inmunoglobulinas o fracciones de inmunoglobulinas que proceden de un mismo clon de células B y por tanto poseen la misma especificidad y afinidad para un epítipo se le denomina anticuerpo monoclonal^{1, 2}.

El uso terapéutico de estos anticuerpos se ha desarrollado en oncología, enfermedades de mecanismo autoinmune, rechazo de

trasplantes, hipercolesterolemia, osteoporosis, enfermedades víricas o en la reversión de un efecto farmacológico. En 2017 la OMS, encargada del convenio de nomenclatura de los anticuerpos monoclonales terapéuticos, había asignado más de 500 nombres^{2,3}.

Uno de los usos más prevalentes de estos medicamentos son las enfermedades inflamatorias sistémicas crónicas en las que están

Figura 1. Reacciones adversas notificadas espontáneamente en España con los anticuerpos monoclonales indicados en enfermedades inflamatorias sistémicas autoinmunes, clasificadas por órgano/sistema



T: Trastorno

Índice

1. Perfil de seguridad de los anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias sistémicas asociadas a autoinmunidad
2. Tres prometedoras nuevas utilidades de FEDRA3
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es>

Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>
o en
<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo, Amparo Gil López-Oliva, Carmen Ibáñez Ruiz

Tabla 1. Anticuerpos Monoclonales indicados en enfermedades inflamatorias sistémicas asociadas a mecanismos autoinmunes autorizados en Europa en abril de 2018

Principio Activo	Fecha de Autorización	Diana	Espondilitis Anquilosante	Artritis Reumatoide	Psoriasis	Artritis Psoriásica	Colitis Ulcerosa	Enfermedad de Crohn	Uveítis	Vía
Infliximab	13/08/1999	TNF- α	X	X	X	X	X	X		IV
Adalimumab	08/09/2003	TNF- α		X	X	X	X	X	X	SC
Certolizumab	01/10/2009	TNF- α	X	X		X				SC
Golimumab	01/10/2009	TNF- α	X	X		X	X			SC
Ustekinumab	16/01/2009	IL-12 IL-23			X	X		X		IV/SC
Tocilizumab	16/01/2009	IL-6		X						SC/IV
Secukinumab	15/01/2015	IL-17A	X		X	X				SC
Ixekizumab	25/04/2016	IL-17A			X	X				SC
Sarilumab*	23/06/2017	IL-6		X						SC
Brodalumab*	17/07/2017	IL-17			X					SC
Guselkumab*	10/11/2017	IL-23			X					SC

*Principios activos no comercializados en España en abril de 2018; TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral alfa. IL: Interleuquina. IV: Intravenosa; SC: Subcutánea

implicados mecanismos autoinmunes.

En la Agencia Europea de Medicamentos en abril del 2018 aparecen 18 medicamentos autorizados, que contienen 11 anticuerpos monoclonales como principios activos para el tratamiento de este tipo de enfermedades, 8 de estos anticuerpos monoclonales estaban ya comercializados en España en ese momento. En la Tabla 1 se recoge la fecha de autorización, su diana terapéutica, las indicaciones y vía de administración autorizadas en Europa.

El objetivo de este artículo es revisar las reacciones adversas notificadas espontáneamente con estos medicamentos al Sistema Español de Farmacovigilancia, con especial interés por las que se notifican de forma diferenciada entre ellos.

NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE RAM AL SEFV-H

Hasta el 11 de abril de 2018 en FEDRA se recogen 3.963 notificaciones espontáneas de sospechas de RAM con anticuerpos monoclonales antiTNF y 685 notificaciones con los que actúan sobre interleuquinas.

En la figura 1 se compara la distribución de notificación con cada uno de ellos, por órgano o sistema.

Las infecciones e infestaciones son las reacciones más frecuentemente notificadas con todos menos con ustekinumab, oscilan entre el 30% de las notificaciones recibidas con infliximab al 19% de las recibidas con ustekinumab, con este último lo más frecuentemente notificado son las neoplasias benignas, malignas y no especificadas, el 22% de sus

notificaciones. Los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo son las segundas en frecuencia en todos, menos en ustekinumab. Con tocilizumab el tercer tipo más frecuente son los trastornos de la sangre y del sistema linfático que se comunican en el 15% de sus notificaciones, con golimumab los trastornos del sistema nervioso en el 16% de sus notificaciones, que supone para ustekinumab el 14% de sus notificaciones.

En la tabla 2 se recogen algunas reacciones adversas, clasificadas por el término agrupado de alto nivel de MedDRA (HLGT) o el término de alto nivel (HLT), seleccionadas por su gravedad, por su frecuencia de notificación o por la disparidad con la que se notifican con alguno de los medicamentos analizados (comparando la distribución de la RAM de cada uno respecto al total de sus notificaciones con la de los demás).

Abortos y mortinatos:

En el caso de plantearse el tratamiento con cualquiera de estos medicamentos en una mujer en edad fértil debe informarse a la paciente de que debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta un periodo de tiempo posterior a la retirada del medicamento que varía desde las 15 y 20 semanas con ustekinumab y secukinumab, los 3 meses con tocilizumab, 5 meses con adalimumab y certolizumab y 6 meses con golimumab e infliximab. En España se han notificado espontáneamente 29 casos de abortos y mortinatos con estos medicamentos.

Infecciones:

Son las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, pero varía el orden, con infliximab, adalimumab y ustekinumab las más frecuentemente notificadas son por micobacterias, con certolizumab y golimumab las bacterianas, con secukinumab las fúngicas y con tocilizumab las víricas.

Ninguno de ellos debe utilizarse en pacientes con tuberculosis activa y debe plantearse el tratamiento antituberculoso en pacientes con tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento con cualquiera de ellos.

Neoplasias:

Las neoplasias colorrectales malignas han sido notificadas en pacientes utilizando fármacos que tienen entre sus indicaciones la Enfermedad de Crohn como el infliximab, adalimumab y ustekinumab, el 0,54%, 0,89% y el 3,85% de las notificaciones de cada medicamento respectivamente.

Alteraciones hematológicas:

La neutropenia y la trombocitopenia son reacciones adversas notificadas de forma diferente con estos medicamentos. Se notifica proporcionalmente más con tocilizumab, medicamento que por otra parte tiene adecuadamente recogidas estas reacciones adversas y medidas para minimizar estos riesgos en su ficha técnica, antes de iniciar el tratamiento y durante su duración. No se debe iniciar el tratamiento si el recuento de neutrófilos está por debajo de $2 \times 10^9/L$, tener precaución si al inicio del tratamiento el recuento de

plaquetas está por debajo de $100 \times 10^3/\mu\text{L}$) y no se recomienda continuar si el número de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ o el de plaquetas $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Trastornos desmielinizantes:

En la ficha técnica de todos los antiTNF- α aparece en el apartado de precauciones la posibilidad de

que produzcan enfermedad desmielinizante, central o periférica, o que empeoren una enfermedad desmielinizante preexistente. En el caso de los antagonistas de interleuquinas sólo aparece esa posibilidad recogida en la ficha técnica de tocilizumab, aunque también se recoge que no hay ningún caso descrito. Ya se han

notificado casos en España que se sospecha que están asociados al uso de tocilizumab y de ustekinumab.

Colitis no infecciosa:

En la ficha técnica de secukinumab se recoge la posibilidad de que pudiera producirse una exacerbación de la enfermedad en pacientes con enfermedad de Crohn, aunque en los ensayos clínicos se comunicaron casos tanto en el grupo tratado con secukinumab como en el grupo control. Se ha incluido como un riesgo potencial en el Plan de Gestión de Riesgos del secukinumab. En España se han recibido 13 casos, lo que supone el 10% de sus notificaciones y corresponden mayoritariamente a cuadros de Crohn o de colitis ulcerosa, aunque no en todos consta que se trate de pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal.

Se trata de casos de SOSPECHAS de RAM notificadas espontáneamente y la comparación entre los distintos medicamentos hay que interpretarla en el contexto de su prevalencia de uso, las distintas indicaciones en las que se utilizan y los sesgos de notificación que se estén produciendo dependiendo del área de especialidad médica en que se prescriba o el impulso de las actividades de farmacovigilancia que realicen los laboratorios que los comercializan.

Tabla 2. Algunas reacciones adversas notificadas con los Anticuerpos Monoclonales indicados en enfermedades inflamatorias sistémicas autoinmunes, clasificadas por el término de alto nivel (HLGT o HLT) de MedDRA; número de notificaciones (porcentaje respecto al total de sus notificaciones)

Reacción adversa	Infliximab	Adalimumab	Certolizumab	Golimumab	Secukinumab	Tocilizumab	Ustekinumab
Abortos y mortinatos	5 (0,22)	14 (0,95)	3 (1,62)	1 (0,71)	0 -	2 (0,82)	4 (1,40)
Enfermedades infecciosas bacterianas	105 (4,72)	72 (4,90)	11 (5,95)	13 (9,29)	8 (6,35)	13 (5,35)	8 (2,80)
Enfermedades infecciosas por micobacterias	200 (8,99)	124 (8,45)	3 (1,62)	7 (5,00)	2 (1,59)	3 (1,23)	10 (3,50)
Neoplasias malignas colorrectales	12 (0,54)	13 (0,89)	1 (0,54)	2 (1,43)	0 -	0 -	11 (3,85)
Arritmias ventriculares y parada cardiaca	2 (0,09)	8 (0,54)	0 -	0 -	1 (0,79)	1 (0,41)	4 (1,40)
Insuficiencia cardiaca	16 (0,72)	22 (1,50)	2 (1,08)	1 (0,71)	0 -	3 (1,23)	6 (2,10)
Trastornos de arterias coronarias	22 (0,99)	11 (0,75)	0 -	4 (2,86)	3 (2,38)	4 (1,65)	11 (3,85)
Angioedemas y urticarias	84 (3,78)	35 (2,38)	6 (3,24)	4 (2,86)	3 (2,38)	10 (4,12)	7 (2,45)
Erupciones y exantemas	112 (5,03)	55 (3,75)	7 (3,78)	4 (2,86)	3 (2,38)	13 (5,35)	1 (0,35)
T. psoriásicos	86 (3,87)	116 (7,90)	11 (5,95)	9 (6,43)	5 (3,97)	5 (2,06)	18 (6,29)
Depresión medular y anemias hipoplásicas	14 (0,63)	6 (0,41)	0 -	1 (0,71)	0 -	3 (1,23)	0 -
Neutropenias	18 (0,81)	8 (0,54)	2 (1,08)	3 (2,14)	3 (2,38)	19 (7,82)	1 (0,35)
Trombocitopenias	23 (1,03)	14 (0,95)	1 (0,54)	3 (2,14)	2 (1,59)	7 (2,88)	2 (0,70)
Respuestas anafilácticas y anafilactoides	58 (2,61)	3 (0,20)	3 (1,62)	0 -	0 -	5 (2,06)	1 (0,35)
T. alérgicos	34 (1,53)	9 (0,61)	2 (1,08)	2 (1,43)	1 (0,79)	4 (1,65)	3 (1,05)
Trastornos desmielinizantes	23 (1,03)	26 (1,77)	2 (1,08)	2 (1,43)	0 -	2 (0,82)	2 (0,70)
Diarrea (no infecciosa)	12 (0,54)	17 (1,16)	0 -	4 (2,86)	8 (6,35)	0 -	2 (0,70)
Colitis (no infecciosa)	43 (1,93)	31 (2,11)	0 -	3 (2,14)	13 (10,32)	2 (0,82)	5 (1,75)
Lupus eritematoso (incluidos subtipos)	28 (1,26)	15 (1,02)	1 (0,54)	0 -	0 -	2 (0,82)	1 (0,35)
Insuficiencia y deterioro renal	15 (0,67)	21 (1,43)	0 -	2 (1,43)	5 (3,97)	3 (1,23)	1 (0,35)
Broncoespasmo y obstrucción	43 (1,93)	6 (0,41)	2 (1,08)	2 (1,43)	1 (0,79)	4 (1,65)	2 (0,70)
Inflamatorias e inmunológicas del tracto resp. bajo	15 (0,67)	5 (0,34)	0 -	0 -	2 (1,59)	5 (2,06)	0 -
T. pulmonares parenquimatosos NCOC	28 (1,26)	24 (1,63)	3 (1,62)	3 (2,14)	2 (1,59)	6 (2,47)	1 (0,35)
Embolismo y trombosis	14 (0,63)	11 (0,75)	0 -	2 (1,43)	0 -	2 (0,82)	4 (1,40)
Hemorragias del SNC y accidentes CV	12 (0,54)	17 (1,16)	2 (0,13)	0 -	0 -	2 (0,82)	7 (2,45)

T: Trastornos. NCOC: No contemplado en otros conceptos. CV: Cerebrovasculares

Bibliografía

- 1.- Ruiz G. et al. Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos. Informe de Vigilancia Tecnológica. Fundación Española para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica/Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid; 2007.
- 2.- Manis, J. Overview of therapeutic monoclonal antibodies. . In: UpToDate, Basow DS (Ed) UpToDate, Waltham, MA, 2018.Disponible: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-therapeutic-monoclonal-antibodies?search=monoclonal%20antibody&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- 3.- Ribatti DE. From the discovery of monoclonal antibodies to their therapeutic application: an historical reappraisal. Immunol Lett. 2014;161(1):96-9.