

013-21/CNFV/DFV/DNFD
31 de marzo de 2021.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **LICENCIADA ELVIA C. LAUREANO**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

BENDAMUSTINA: MAYOR RIESGO DE CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA Y ENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP).

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

La Agencia Reguladora de Medicamentos y productos para la salud del Reino Unido (MHRA), publicó una alerta de seguridad para el producto Bendamustina, donde actualizan basados en estudios clínicos sobre el aumento del riesgo de antecedentes de cánceres de piel no melanoma (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas) en pacientes tratados con terapias que contienen bendamustina. Y también se han notificado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes tratados con bendamustina, normalmente en combinación con rituximab u obinutuzumab.

La **leucemia linfocítica crónica (LLC)** se caracteriza por la acumulación progresiva de linfocitos B malignos fenotípicamente maduros. Los sitios primarios de la enfermedad incluyen la sangre periférica, la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos. Es el segundo tipo más común de leucemia en adultos. A menudo ocurre durante o después de la adultez y rara vez en niños.

El **linfoma de no Hodking (LNH)** es un cáncer del tejido linfático. Este tejido se encuentra en los ganglios linfáticos, el bazo y otros órganos del sistema inmunitario. Los glóbulos blancos (linfocitos) se encuentran en el tejido linfático. Ayudan a prevenir las infecciones. La mayoría de los linfomas comienzan con un tipo de glóbulo blanco llamado linfocito B o célula B. El linfoma de no Hodking afecta con mayor frecuencia a los adultos. Los hombres lo presentan más frecuentemente que las mujeres. Los niños pueden igualmente presentar algunas formas de este linfoma.

En el **mieloma múltiple estadio II** una cantidad moderada de células cancerosas se ha diseminado por todo el cuerpo.
En el **Mieloma múltiple estadio III** Un número relativamente grande de células cancerosas se han diseminado por todo el cuerpo. Se puede presentar una o más de las siguientes situaciones: 1) disminución del número de glóbulos rojos y causar anemia; 2) la cantidad de calcio en la sangre es muy alta porque los huesos se están dañando; 3) se encuentran más de tres tumores óseos (plasmocitomas); 4) se encuentran concentraciones altas de la proteína M en la sangre o la orina.

- La bendamustina es un medicamento contra el cáncer autorizado para ciertos pacientes como tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica (estadio B o C de Binet) en los que la quimioterapia combinada con fludarabina no es apropiada.
- En el tratamiento de linfomas no Hodgkin indolentes como monoterapia en pacientes que han progresado durante o dentro de los 6 meses de tratamiento con rituximab o un régimen que contiene rituximab.
- Y como tratamiento de primera línea del mieloma múltiple (estadio II de Durie-Salmon con progreso o estadio III) en combinación con prednisona para pacientes mayores de 65 años que no son elegibles para un autotrasplante de células madre y que tienen neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide su uso de tratamiento que contenga talidomida o bortezomib.

Revisión del cáncer de piel no melanoma y leucoencefalopatía multifocal progresiva

Luego que se efectuara una revisión europea se han notificado casos muy raros de encefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con regímenes que contienen bendamustina. Aunque el tratamiento concomitante estuvo presente en todos los casos en los que se proporcionó información, en la mayoría de los casos se evidenció una relación temporal con la bendamustina y se considera plausible un aumento del riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Estos riesgos se incluyeron a la información del producto y los pacientes deben dirigirse al prospecto de información para el paciente para conocer los signos y síntomas de la encefalopatía multifocal (LMP).

Si se sospecha de encefalopatía multifocal (LMP), se debe suspender el tratamiento con bendamustina hasta que sea descartado. La evaluación de la leucoencefalopatía multifocal progresiva incluye, entre otros, imágenes por resonancia magnética (IRM) del cerebro y punción lumbar (prueba del líquido cefalorraquídeo para detectar el ADN viral de John Cunningham).

Una revisión europea de los datos de seguridad ha recomendado que estos riesgos se agreguen al Resumen de las características del producto junto con el consejo de monitorear periódicamente a los pacientes para detectar cambios en la piel.

También se agregarán consejos para el paciente resaltando que deben comunicarse con su médico si notan cambios preocupantes en la piel. Los consejos sobre cambios en los lunares pueden ser útiles.

Cáncer de piel no melanoma: evidencia de ensayos clínicos

Los pacientes tratados con bendamustina tienen un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma debido a la enfermedad subyacente y la edad. Sin embargo, dos ensayos publicados (BRIGHT y GALLIUM) muestran un mayor número de casos de cáncer de piel no melanoma con regímenes que contienen bendamustina que con otros tratamientos utilizados para el linfoma.

El ensayo BRIGHT es un estudio de fase 3, abierto, aleatorizado, de grupos paralelos completado de tratamientos de primera línea para pacientes con linfoma no Hodgkin avanzado indolente o linfoma de células del manto. El ensayo comparó los resultados en pacientes asignados a bendamustina más rituximab versus regímenes de quimioterapia alternativos (R-CHOP / R-CVP).

En este ensayo, se informó que 14 de 221 (6,3%) pacientes tratados con bendamustina más rituximab y 5 de 215 (2,3%) pacientes tratados con R-CHOP / R-CVP desarrollaron carcinoma de células escamosas o carcinoma de células basales.

El ensayo GALLIUM fue un estudio abierto, aleatorizado de grupos paralelos de linfoma folicular no tratado previamente (grado 1 a 3a; enfermedad en estadio III o IV). El ensayo comparó los resultados en pacientes asignados al azar para recibir obinutuzumab o rituximab más una columna vertebral de quimioterapia con bendamustina o regímenes de quimioterapia alternativos (R-CHOP / R-CVP).

Este estudio tuvo en cuenta todas las neoplasias que ocurrieron más de 6 meses después de la primera ingesta del fármaco del estudio. Se notificó carcinoma de células basales en 16 de 676 pacientes (2,4%) que recibieron bendamustina frente a 1 de 513 pacientes que recibieron CHOP / CVP. También hubo un aumento en el número de notificaciones de carcinoma de células escamosas en pacientes que recibieron bendamustina, mientras que no se notificaron casos en pacientes que recibieron CHOP / CVP.

Casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

En la revisión europea de los datos de seguridad también se identificó un aumento en la notificación de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva cuando se utilizó una terapia que contenía bendamustina.

Durante el período examinado (del 7 de enero de 2018 al 6 de enero de 2020), se notificaron 42 casos de encefalopatía multifocal (LMP) en todo el mundo, 11 de los cuales fueron mortales. Esto en comparación con 9 casos en el período anterior (7 de enero de 2017 al 6 de enero de 2018).

El tratamiento concomitante estuvo presente en todos los casos, y la mayoría recibió rituximab u obinutuzumab junto con bendamustina. Sin embargo, en la mayoría de los casos se evidenció una relación temporal con la bendamustina. En 31 de los casos, la terapia con bendamustina fue el último tratamiento antes del inicio.

Se cree que es posible que la bendamustina contribuya al desarrollo de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Se sabe que la bendamustina puede causar linfopenia prolongada y depleción de células T CD4 positivas. Este efecto es más pronunciado cuando se combina bendamustina con rituximab.

Recomendaciones para profesionales sanitarios.

Se aconseja:

- Monitorear periódicamente a los pacientes para detectar cambios en la piel.
- Suspender el tratamiento con bendamustina si se sospecha de encefalopatía multifocal (LMP) hasta que esta posibilidad sea descartada.
- Incluir en la evaluación de la leucoencefalopatía multifocal progresiva, entre otros; imágenes por resonancia magnética (IRM) del cerebro y punción lumbar (prueba del líquido cefalorraquídeo para detectar el ADN viral de John Cunningham).
- Evitar la combinación de bendamustina con rituximab. Ya que se sabe que la bendamustina, puede causar linfopenia prolongada y depleción de células T CD4 positivas. Además, se cree que es posible que la bendamustina contribuya al desarrollo de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Recomendaciones para los fabricantes

Incluir en la información del medicamento:

- el riesgo de cáncer de piel no melanoma debido a la enfermedad subyacente y la edad.



- el riesgo de causar leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- evitar la combinación de bendamustina con rituximab.

Recomendaciones para los pacientes y cuidadores

- Los pacientes deben dirigirse al prospecto de información del medicamento, para conocer los signos y síntomas de la encefalopatía multifocal (LMP).
- Los pacientes deben comunicarse con su médico si nota cambios preocupantes en la piel como cambios en los lunares.

Situación en Panamá

- A la fecha en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados productos comerciales que contiene como principio activo la bendamustina.
- En el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) no se han presentado notificaciones de sospecha de reacciones adversas, asociadas al principio activo bendamustina relacionado con el aumento del riesgo de antecedentes de cánceres de piel no melanoma (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas) en pacientes tratados con terapias que contienen bendamustina y casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes tratados con bendamustina, normalmente en combinación con rituximab u obinutuzumab.

Recomendación del Centro Nacional de Farmacovigilancia:

Se exhorta a los profesionales de la salud tomar en consideración la información de seguridad comunicada sobre bendamustina como principio activo.

A los padres de los pacientes se les recomienda consultar al profesional de la salud por cualquier duda o inquietud sobre su terapia.

Solicitar a los Laboratorios fabricantes de los productos que contengan bendamustina como principio activo, incluir esta información de seguridad en la monografía e inserto de sus productos.

Ante las sospechas de reacciones adversas, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSAL), a través de los formularios correspondientes. Se les recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Fuentes Bibliográficas:

- Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido MHRA [en línea] < <https://www.gov.uk/drug-safety-update/bendamustine-levact-increased-risk-of-non-melanoma-skin-cancer-and-progressive-multifocal-encephalopathy-pml> >< [Consultada: 30/03/2021] >.
- Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. < [Consultada: 30/03/2021]>.

- MEDLINE PLUS[en línea]<
[https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000581.htm#:~:text=El%20linfoma%20no%20Hodg%20\(LNH,encuentran%20en%20el%20tejido%20linf%C3%A1tico](https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000581.htm#:~:text=El%20linfoma%20no%20Hodg%20(LNH,encuentran%20en%20el%20tejido%20linf%C3%A1tico)>> [Consultada: 30/03/2021] >.
- American Cancer Society[en línea]<:
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/mieloma-multiple-en-estadio-ii>>> [Consultada: 30/03/2021] >.
- American Cancer Society[en línea]<:
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/mieloma-multiple-en-estadio-iii>>> [Consultada: 30/03/2021] >.

PD.: El objetivo de esta alerta es difundir la información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. En esta alerta se incluye traducción no oficial del texto original. Por lo que sólo es de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá la información contenida en el texto en su idioma original.

-----Última Línea-----aqv