

29 de octubre de 2020

TECENTRIQ® (atezolizumab), Riesgo identificado de reacciones adversas cutáneas severas (SCAR) Comunicado directo para profesionales de la salud (DHPC)

Estimado profesional de la salud:

Roche, en acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), desea informarle lo siguiente:

Resumen

- Las reacciones adversas cutáneas graves (SCAR, por sus siglas en inglés) son toxicidades cutáneas infrecuentes, pero potencialmente mortales que se asocian con frecuencia al uso de fármacos, incluido el inhibidor de puntos de control inmunitario (immune checkpoint inhibitor), como clase. Un análisis exhaustivo de los datos disponibles en el programa TECENTRIQ (atezolizumab) ha identificado casos de SCAR después del uso de atezolizumab.
- Anteriormente se sabía que las SCAR estaban potencialmente asociadas al uso del atezolizumab y se han monitoreado de forma continua. Según la totalidad de la evidencia en un análisis reciente, las SCAR ahora se consideran un riesgo identificado para el atezolizumab.
- En consecuencia, la etiqueta local se actualizará para reflejar la guía para suspender el tratamiento con TECENTRIQ (atezolizumab), para agregar una Advertencia y Precaución y para actualizar la tabla de Reacciones Adversas a Medicamentos conocidas.
- El beneficio-riesgo de atezolizumab en monoterapia, o como parte de combinaciones en indicaciones aprobadas, sigue siendo favorable.

Antecedentes sobre la preocupación de seguridad

Los SCAR son un grupo heterogéneo de erupciones farmacológicas mediadas inmunológicamente. Aunque infrecuentes, estos eventos son potencialmente mortales y están constituidos principalmente por pustulosis exantemática generalizada aguda, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). Según los datos

epidemiológicos, la incidencia de SSJ y NET varía de 0,8 a 5,3 y de 1,2 a 6 por millón de personas-año, respectivamente^{1,2}.

Un análisis acumulativo de la base de datos de seguridad de la empresa a través del programa TECENTRIQ (atezolizumab) identificó 99 casos, de los cuales 36 casos de SCAR fueron confirmados por histopatología o diagnóstico de parte de un especialista, en pacientes que habían recibido TECENTRIQ (atezolizumab). Aproximadamente 23.654 pacientes de ensayos clínicos y 106.316 pacientes en entornos de poscomercialización han sido expuestos a TECENTRIQ (atezolizumab) hasta el 17 de mayo de 2020. Las tasas de incidencia de SCAR, independientemente de la severidad, de la monoterapia combinada de atezolizumab (N = 3178) y la terapia de combinación (N = 4371) en estudios clínicos patrocinados por la empresa fueron del 0,7% y 0,6% respectivamente. Se notificó un caso fatal de NET en una paciente de 77 años que recibió atezolizumab en monoterapia.

Se recomienda que:

- En caso de sospecha de SCAR, los pacientes deben ser referidos a un dermatólogo para un diagnóstico y tratamiento adicionales.
- Se debe suspender el uso de atezolizumab en pacientes con sospecha de SSJ o NET.
- Debe retirarse permanentemente el tratamiento con atezolizumab para cualquier grado de SSJ o NET confirmado
- Se debe tener precaución al considerar el uso de atezolizumab en un paciente que previamente ha experimentado una reacción adversa cutánea severa o potencialmente mortal en un tratamiento previo con otros agentes anticancerosos inmunoestimuladores.

¹ Li LF, Ma C. Epidemiological study of severe cutaneous adverse drug reactions in a city district of China. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(5):642-647

² Yang MS, Lee JY, Kim J, et al. Incidence of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Nationwide Population-Based Study Using National Health Insurance Database in Korea. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165933

3 Jimenez J, Nardone B, Kosche C, et al. Bullous skin disorders associated with PD-1 and PDL-1 inhibitors: Pharmacovigilance analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from the Research on Adverse Drug events And Reports (RADAR) Program. *J Am. Acad. Dermatology.* 2019; 81(4) suppl

4 Zhao, CY, Hwang, SJ, Consuegra, G et al. Anti-programmed cell death-1 therapy-associated bullous disorders: a systematic review of the literature. *Melan Res Volume* 28(6), p 491-501.

5. Kamińska-Winciorek G, Cybulska-Stopa B, Ługowskadoi I et al. Review paper Principles of prophylactic and therapeutic management of skin toxicity during treatment with checkpoint inhibitors. *Adv. Dermatology Allergology.* 2019; 36 (4): 382-391

Una actualización de la información para la emisión de recetas local para incluir una Advertencia y Precaución para las SCAR, pautas para la suspensión y una descripción más detallada del riesgo seguirá a este comunicado. Este DHPC se ha difundido antes de la actualización de la etiqueta local para informarle sobre el riesgo identificado y facilitar la gestión rápida de estos riesgos.

Las reacciones adversas cutáneas inmunomediadas, incluidas las reacciones severas, se consideran un efecto de clase con los inhibidores de los puntos de control inmunitarios^{3,4,5}. El perfil beneficio-riesgo de atezolizumab en monoterapia o en combinación en las indicaciones aprobadas sigue siendo favorable.

Convocatoria para la presentación de informes

Los profesionales de la salud deben informar cualquier evento adverso que se sospeche que esté asociado con el uso de TECENTRIQ (atezolizumab) a: cac.farmacovigilancia@roche.com

▼ TECENTRIQ (atezolizumab) está sujeto a monitoreo adicional. Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional. Esto permitirá una rápida identificación de nueva información de seguridad.

Punto de contacto de la empresa

Si usted tiene alguna pregunta sobre el uso de TECENTRIQ® (atezolizumab), no dude en contactarnos escribiendo a: cac.medical_info@roche.com

Atentamente,

Dra. Alexandra Hambelant
Responsable Local de Seguridad
Roche Servicios S.A.

Dra. Maria Clara Horsburgh
Director Médico
Roche Servicios S.A.